

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 19-09-2017



207/159

**INGREDIENTS:** Each film coated tablet contains:  
Atorvastatin calcium trihydrate equivalent Atorvastatin 10mg  
Excipients..... q.s..... 1 tablet  
**INDICATIONS, DOSAGE AND ADMINISTRATION,  
CONTRAINDICATIONS, OTHER INFORMATIONS:**  
Please see in the leaflet  
**STORAGE:** Store in dry place, below 30°C  
**SPECIFICATION:** Manufacturer's  
**REG.NO:**

Số lô SX/ Lot. No:  
NSX/ Mfg. Date:  
HSD/ Exp. Date:




Rx Prescription medicine

GMP- WHO

ATORVASTATIN 10MG  
**LIPIDTAB 10**


**LIPIDTAB 10**

ATORVASTATIN 10MG

 Box 3 blisters of 10 film-coated tablets

**THÀNH PHẦN:**  
Mỗi viên nén bao phim chứa:  
Atorvastatin calci trihydrat tương đương Atorvastatin 10mg  
Tá dược vừa đủ..... 1 viên

**CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG, CÁCH DÙNG,  
CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:**  
Đề nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc  
kèm theo  
**BẢO QUẢN:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C  
**TIÊU CHUẨN:** TCCS  
**SĐK:**

 **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM GIANGUYỄN**  
Đường YP6, KCN Yên Phong, xã Đông Phong,  
huyện Yên Phong, tỉnh Bắc Ninh


**ĐỂ XA TÂM TAY TRÉ EM,  
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

Rx Thuốc bán theo đơn

GMP- WHO

**LIPIDTAB 10**

ATORVASTATIN 10MG

 Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

**LIPIDTAB 10**  
ATORVASTATIN 10MG

GMP-WHO

**LIPIDTAB 10****THÀNH PHẦN:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

Atorvastatin calci trihydrat tương đương

Atorvastatin .....10 mg

Tá dược vừa đủ.....1 viên

(Tá dược gồm: *Calci carbonat, Lactose monohydrat, Microcrystallin cellulose, Povidon K30, Polysorbat 80, Natri Croscarmellose, Magnesi Stearat, Talc, Titan dioxyd, Hydroxypropyl methylcellulose, Polyethylen glycol 4000*)

**DẠNG BÀO CHẾ:** viên nén bao phim**DƯỢC LỰC HỌC:**

Atorvastatin thuộc nhóm chất chống tăng lipid máu, ức chế HMG-CoA reductase, mã ATC: C10AA05

Atorvastatin là chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc HMG-CoA reductase, ức chế quá trình chuyển 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A thành mevalonat, một tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp lại thành VLDL và phóng thích vào huyết tương để đưa đến mô ngoại biên. Lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL) được tạo thành từ VLDL và được thoái biến một cách nguyên phát qua thụ thể LDL ái lực cao. Atorvastatin làm giảm lipoprotein và cholesterol huyết tương bằng cách ức chế men khử HMG-CoA, ức chế sự tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách tăng số lượng những thụ thể LDL ở gan trên bề mặt tế bào từ đó tăng sự lấy đi và thoái biến LDL.

Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL và làm gia tăng đáng kể hoạt tính của thụ thể LDL cùng với sự thay đổi có lợi trên tính chất của các hạt LDL tuần hoàn. Atorvastatin có hiệu quả trên việc làm giảm LDL-C ở những bệnh nhân tăng cholesterol gia đình đồng hợp tử, một quần thể thường không có đáp ứng với thuốc hạ lipid.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC:**

*Hấp thu:* Atorvastatin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, nồng độ thuốc trong huyết tương tối đa đạt được trong vòng 1-2 giờ. Mức độ hấp thu và nồng độ atorvastatin tăng tỉ lệ với liều lượng atorvastatin. Atorvastatin dạng viên nén bao phim

có sinh khả dụng 95-99% so với dạng dung dịch. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 12%. Mặc dù thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ của sự hấp thu khoảng 25% khi được đánh giá bởi Cmax và khoảng 9% khi được đánh giá bởi AUC, nhưng sự giảm LDL-C thì không đổi khi atorvastatin được uống cùng lúc với thức ăn hay không. Nồng độ atorvastatin huyết tương sau khi dùng thuốc buổi chiều tối thấp hơn khi dùng buổi sáng (khoảng 30% đối với Cmax và AUC). Tuy nhiên, hiệu quả giảm LDL-C thì như nhau bất kể thời điểm dùng thuốc trong ngày

*Phân bố:* Thể tích phân bố của atorvastatin khoảng 381 lít. Hơn 98% atorvastatin được gắn kết với protein huyết tương. Tỷ lệ hồng cầu huyết tương xấp xỉ 0,25 cho thấy sự thấm thuốc vào tế bào hồng cầu thấp.

*Chuyển hóa:* Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4 chủ yếu thành dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm oxid hóa tại vị trí beta. Một phần khác sẽ được chuyển hóa qua glucuronic. In vitro, sự ức chế men khử HMG-CoA của các chất chuyển hóa qua con đường hydroxyl hóa ở vị trí ortho và para tương đương với sự ức chế của atorvastatin. Khoảng 70% hoạt động ức chế trong huyết tương của men khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính.

*Thải trừ:* Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua mật sau quá trình chuyển hóa tại gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc không đi qua chu trình gan ruột. Thời gian bán hủy trong huyết tương trung bình của atorvastatin ở người khoảng 14 giờ, nhưng thời gian bán thải của hoạt động ức chế men khử HMG-CoA là 10-20 giờ do có sự đóng góp của các chất chuyển hóa có hoạt tính. Dưới 2% lượng atorvastatin uống vào được tìm thấy trong nước tiểu.

*Trên một số đối tượng đặc biệt:*

*Người cao tuổi:* Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó cao hơn ở người lớn tuổi khỏe mạnh hơn ở những người trẻ trong khi các tác dụng lên lipid tương tự như ở quần thể bệnh nhân trẻ hơn.

*Nhi:* Độ thanh thải đường uống của atorvastatin ở nhi xuất hiện tương tự như người lớn khi so sánh tương đương trọng lượng cơ thể. Đã quan sát thấy sự giảm LDL-C và TC nhất quán trong phạm vi của atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin.

*Giới:* Nồng độ atorvastatin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó ở phụ nữ khác với ở nam giới (nữ: Cmax cao hơn khoảng 20% và AUC thấp hơn khoảng 10%). Những

khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng, kết quả là không có sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng về ảnh hưởng lên lipid ở nam giới và phụ nữ.

Suy thận: Bệnh lý thận không ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong huyết tương hoặc các tác dụng điều trị của atorvastatin và chất chuyển hóa có hoạt tính.

Suy gan: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó được tăng lên đáng kể (Cmax khoảng 16 lần và AUC khoảng 11 lần) ở những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính do rượu (Child-Pugh B).

Đa hình SLOC1B1: Sự hấp thu ở gan của tất cả các chất ức chế HMG-CoA reductase bao gồm cả atorvastatin liên quan đến việc vận chuyển OATP1B1. Ở những bệnh nhân với đa hình SLCO1B1 có nguy cơ gia tăng phơi nhiễm atorvastatin, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Đa hình gen mã hóa OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) liên quan đến tăng 2,4 lần phơi nhiễm với atorvastatin (AUC) so với người không có biến thể kiểu gen này (c.521TT). Sự hấp thu atorvastatin ở gan bị giảm về mặt di truyền cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân này, hậu quả chưa biết.

### **QUY CÁCH: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim**

#### **CHỈ ĐỊNH:**

- Tăng mỡ máu:

Atorvastatin được chỉ định như thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn để làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, apolipoprotein B và triglycerid, làm tăng HDL-Cholesterol ở bệnh nhân có tăng lipid máu nguyên phát, tăng lipid máu hỗn hợp và tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử.

Hỗ trợ điều trị cho các bệnh nhân có tăng triglycerid máu và rối loạn betalipoprotein máu mà không có đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn.

Atorvastatin cũng được chỉ định để làm giảm cholesterol toàn phần và giảm LDL-C ở bệnh nhân tăng lipid máu gia đình đồng hợp tử như một thuốc hỗ trợ cho các biện pháp điều trị khác hoặc là khi các biện pháp điều trị khác không thực hiện được.

- Phòng biến cố tim mạch: Phòng ngừa biến cố tim mạch ở những bệnh nhân người lớn có nguy cơ cao bị bệnh tim mạch lần đầu, như một chất hỗ trợ điều trị những yếu tố nguy cơ khác.

#### **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:**

Nên hướng dẫn cho bệnh nhân chế độ ăn làm giảm cholesterol máu theo tiêu chuẩn trước khi dùng atorvastatin và duy trì chế độ ăn này trong suốt thời gian điều trị. Liều khởi đầu và liều duy trì của Atorvastatin cần phải cụ thể cho từng bệnh nhân dựa trên mục đích điều trị và sự đáp ứng của bệnh nhân. Liều khởi đầu thông thường là 10 mg một lần một ngày. Khoảng cách tăng liều ít nhất là 4 tuần. Liều tối đa là 80 mg một lần một ngày. Atorvastatin có thể được sử dụng với một liều đơn độc vào bất cứ lúc nào trong ngày, có kèm hoặc không kèm với thức ăn.

**Tăng cholesterol máu (có tính gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (nhóm IIa và IIb theo phân loại Fredrickson):** Liều khởi đầu được khuyến cáo của Atorvastatin là 10 mg hoặc 20 mg một lần mỗi ngày.

Những bệnh nhân cần làm giảm cholesterol nhiều (trên 45 %) có thể bắt đầu bằng liều 40 mg một lần mỗi ngày. Khoảng liều điều trị của Atorvastatin là 10 - 80 mg một lần mỗi ngày.

**Tăng cholesterol máu có tính chất gia đình đồng hợp tử:** Liều điều trị là 10 - 80 mg mỗi ngày. Atorvastatin cần được phối hợp với những biện pháp hạ lipid khác (chẳng hạn như biện pháp lọc LDL).

**Phòng ngừa biến cố tim mạch:** ban đầu liều là 10 mg/ngày. Liều cao hơn có thể cần thiết để đạt được mức độ LDL cholesterol theo hướng dẫn hiện hành.

**Liều điều trị ở người suy thận:** Bệnh thận không làm thay đổi nồng độ cũng như hiệu quả làm giảm LDL-cholesterol của Atorvastatin, do đó không cần thay đổi liều của Atorvastatin trên bệnh nhân suy thận.

**Liều điều trị ở người suy gan:** Nên sử dụng thận trọng ở người suy gan. Chống chỉ định cho người bị bệnh gan tiến triển.

**Trên người cao tuổi:** Hiệu quả và độ an toàn ở người trên 70 tuổi tương tự như với dân số nói chung.

**Trên bệnh nhi:** chỉ nên được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị tăng lipid máu và bệnh nhân cần được đánh giá lại một cách thường xuyên để xem xét sự tiến triển. Đối với bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo atorvastatin 10 mg mỗi ngày và có thể lên đến 20 mg mỗi ngày. Việc tăng liều nên dựa theo đáp ứng cá nhân và khả năng dung nạp ở bệnh nhi. Thông tin về an toàn cho bệnh nhi điều trị với liều trên 20 mg, tương ứng với khoảng 0,5 mg/kg là hạn chế.

Atorvastatin không được chỉ định trong điều trị bệnh nhân dưới 10 tuổi. Nên chọn loại được phẩm khác thích hợp hơn cho đối tượng này.

**Điều trị phối hợp:**

Atorvastatin có thể được sử dụng phối hợp với resin nhằm tăng hiệu quả điều trị. Nói chung, không nên điều trị kết hợp giữa thuốc ức chế men khử HMG-CoA với nhóm fibrat.

**Atorvastatin khi kết hợp với các chất ức chế protease của HIV và HCV như:**

- Lopinavir + Ritonavir: Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.
- Darunavir + Ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Fosamprenavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Fosamprenavir + Ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Saquinavir + Ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Nelfinavir: Không quá 40 mg atorvastatin/ngày.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

- Mẫn cảm với atorvastatin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh lý gan đang tiến triển hoặc tăng nồng độ aminotransferase huyết thanh kéo dài không giải thích được.
- Phụ nữ có thai, đang cho con bú, nghi ngờ có thai. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không dùng biện pháp tránh thai thích hợp.

**THẬN TRỌNG:**

Trước khi bắt đầu điều trị với statin, cần xác định nguyên nhân gây tăng cholesterol máu và định lượng các chỉ số lipid để xác định liều điều trị.

Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ, với khoảng cách không dưới 4 tuần, và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc.

**Ảnh hưởng lên gan:**

Sự tăng vừa phải của transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) đã được ghi nhận sau khi điều trị với atorvastatin. Tăng dai dẳng transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường trong ít nhất 2 lần xét nghiệm) xảy ra ở 0,7% bệnh nhân dùng Atorvastatin trong thử nghiệm lâm sàng. Tần suất của những bất thường này là 0,2%, 0,25%, 0,6% và 0,35% tương ứng

với liều 10, 20, 40 và 80mg. Nói chung, sự gia tăng này không liên quan đến vàng da hay những triệu chứng cơ năng và thực thể khác. Khi giảm liều atorvastatin hoặc điều trị ngắt quãng hoặc ngưng thuốc, transaminase sẽ trở về mức trước khi điều trị. Hầu hết các bệnh nhân được giảm liều atorvastatin đều không bị các di chứng.

Các xét nghiệm enzym gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị bằng atorvastatin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó (những bệnh nhân có bất kỳ triệu chứng cơ năng hay thực thể nào gợi ý đến tổn thương gan). Cần theo dõi ở những bệnh nhân có nồng độ transaminase tăng cho đến khi các bất thường được giải quyết. Nếu ALT hoặc AST tăng lên gấp trên 3 lần giới hạn trên của mức độ bình thường một cách dai dẳng thì nên giảm liều hoặc ngưng dùng atorvastatin.

Nên dùng thận trọng ở bệnh nhân uống rượu và/ hoặc có tiền sử bệnh lý gan.

#### **Phòng ngừa đột quỵ bằng cách giảm mạnh mức độ Cholesterol (SPARCL)**

Trong một phân tích sau thử nghiệm các phân nhóm đột quỵ ở những bệnh nhân không có bệnh tim mạch vành (CHD) là những người bị đột quỵ gần đây hoặc cơn thiếu máu thoáng qua (TIA) đã có một tỷ lệ cao đột quỵ xuất huyết ở bệnh nhân dùng atorvastatin khởi đầu trên 80 mg so với giả dược. Nguy cơ gia tăng được đặc biệt chú ý ở những bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu lỗ khuyết trước nghiên cứu. Đối với bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu lỗ khuyết trước, rủi ro và lợi ích của atorvastatin 80 mg là không chắc chắn, và nguy cơ bị đột quỵ xuất huyết cần được xem xét cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị.

#### **Ảnh hưởng trên cơ xương:**

Đau cơ đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với atorvastatin.

Bệnh cơ, là tình trạng đau cơ hay yếu cơ đi kèm với tăng creatin phosphokinase (CPK) >10 lần giới hạn trên của mức độ bình thường, nên được nghĩ đến ở bất kỳ bệnh nhân có đau cơ lan tỏa, nhạy cảm đau cơ hay yếu cơ, và/hoặc tăng đáng kể CPK. Cần nhắc nhở bệnh nhân là phải báo ngay cho bác sĩ khi có đau cơ, nhạy cảm đau hay yếu cơ không giải thích được, đặc biệt nếu đi kèm với tình trạng khó chịu hay sốt. Nên ngưng điều trị bằng atorvastatin nếu CPK tăng rõ rệt, nếu xác định hoặc nghi ngờ có bệnh cơ.

Nguy cơ của bệnh cơ trong quá trình điều trị với những thuốc khác trong nhóm statin sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporine, dẫn xuất của fibric acid, thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, gemfibrozil, niacin liều cao ( $> 1\text{g/ngày}$ ), colchicin, erythromycin, niacin, hay các thuốc kháng nấm nhóm azole. Khi điều trị kết hợp atorvastatin với các dẫn xuất fibric acid, erythromycin, các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc kháng nấm azole hay niacin, cần cân nhắc kỹ càng giữa lợi ích và nguy cơ, và theo dõi cẩn thận để phát hiện bất kỳ triệu chứng cơ năng hay thực thể nào của đau cơ, nhạy cảm đau, hay yếu cơ, đặc biệt trong những tháng đầu điều trị và trong thời gian điều chỉnh liều sau đó. Cần kiểm tra CPK định kỳ trong những tình huống này, nhưng không chắc chắn là việc theo dõi như thế sẽ ngăn cản được bệnh cơ nặng xảy ra.

Điều trị atorvastatin nên tạm thời giảm liều hoặc ngưng điều trị ở những bệnh nhân có bệnh cảnh nặng và cấp tính gợi ý đến viêm cơ hoặc những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dễ phát triển thành suy thận thứ phát sau tiểu myoglobin kịch phát (như nhiễm trùng cấp nặng, hạ huyết áp, đại phẫu, chấn thương, rối loạn chuyển hóa nặng, rối loạn nước điện giải, rối loạn nội tiết, động kinh không kiểm soát).

#### **Cân nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:**

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

#### **Vấn đề gây ung thư, gây đột biến, giảm khả năng sinh sản:**



Atorvastatin không gây ung thư ở chuột đồng. Liều tối đa dùng ở chuột gấp 63 lần liều tối đa dùng ở người (80mg/ ngày) tính theo mg/kg thể trọng.

Trong một nghiên cứu tiến hành 2 năm ở chuột nhà, tần suất của adenoma tế bào gan ở chuột đực và carcinoma tế bào gan ở chuột cái tăng lên khi sử dụng atorvastatin liều tối đa, là liều cao gấp 250 lần liều tối đa ở người tính theo mg/kg thể trọng.

Các thuốc khác trong nhóm statin tương tự về mặt hóa học, đều gây ra ung thư ở chuột khi dùng liều gấp 12-125 lần so với liều đề nghị trên lâm sàng, tính theo mg/kg thể trọng.

Atorvastatin không biểu hiện khả năng gây đột biến gen ở thử nghiệm in vitro có kèm hoặc không kèm sự hoạt hóa chuyển hóa hoặc 1 xét nghiệm trên cơ thể sống. Cho kết quả âm tính ở test Ames với *Salmonella typhimurium* và *Escherichia coli*, kết quả âm tính ở xét nghiệm cận lâm sàng HGPRT về đột biến gen trên tế bào phổi của chuột túi má Trung Quốc. Atorvastatin không làm tăng đáng kể sự đột biến nhiễm sắc thể ở xét nghiệm trên tế bào phổi ở chuột túi má Trung Quốc và cho kết quả âm tính ở xét nghiệm về nhân sinh sản trên chuột nhà.

Quan sát khi cho dùng liều đến 175mg/kg/ ngày ở chuột đồng đực hay 225mg/kg/ ngày ở chuột đồng cái thì không thấy có ảnh hưởng bất lợi nào đến khả năng sinh sản của chúng. Liều này gấp 100- 140 lần liều đề nghị tối đa ở người tính theo mg/kg thể trọng.

Atorvastatin không gây ảnh hưởng bất lợi lên tinh trùng và tinh dịch hoặc lên mô bệnh học của cơ quan sinh sản ở chó với liều dùng 10, 40 hay 120mg/kg trong 2 năm.

### **Bệnh phổi kẽ**

Vài trường hợp bị bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt khi điều trị lâu dài. Các biểu hiện có thể gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe toàn thân (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu có nghi ngờ bệnh nhân đã bị bệnh phổi kẽ, nên ngưng statin.

### **Đái tháo đường**

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin làm tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao bị bệnh tiểu đường trong tương lai. Tuy nhiên nguy cơ này không nặng bằng việc giảm nguy cơ tim mạch với statin và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị với statin. Bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6-6,9 mmol/L,

chỉ số BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về mặt lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

### **Tá dược**

Lipitab chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

### **Sử dụng ở trẻ em:**

Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân nhỏ tuổi được giới hạn liều đến 80 mg/ngày ở 8 bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử. Không ghi nhận bất thường về mặt lâm sàng hay sinh hóa nào ở những bệnh nhân này.

### **Phụ nữ có khả năng mang thai:**

Phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng các biện pháp ngừa thai hữu hiệu trong khi dùng thuốc.

### **Phụ nữ có thai:**

Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho phụ nữ có thai. Không dùng atorvastatin nếu nghi ngờ mang thai hoặc đang cố gắng có thai. Điều trị bằng atorvastatin nên được ngừng trong thời gian mang thai hoặc cho đến khi xác định được người phụ nữ không mang thai.

### **Phụ nữ đang cho con bú:**

Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho phụ nữ đang cho con bú. Bởi hiện nay chưa rõ thuốc này có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do có khả năng gây phản ứng bất lợi cho trẻ bú mẹ, cho nên phụ nữ cho con bú không được sử dụng thuốc này.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC:**

#### Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc điều trị phối hợp trên atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) và là một cơ chất để vận chuyển protein ví dụ như hấp thu vận chuyển qua gan OATP1B1. Dùng đồng thời các thuốc là chất ức chế CYP3A4 hoặc vận chuyển protein có thể dẫn đến làm nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng và tăng nguy cơ bệnh cơ. Nguy cơ này cũng có thể được tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc khác có khả năng gây bệnh cơ, chẳng hạn như dẫn xuất của acid fibric và ezetimib.

#### *Các chất ức chế CYP3A4*

Các chất ức chế mạnh CYP3A4 làm tăng nồng độ atorvastatin rõ rệt. Đồng sử dụng các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và các chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...) phải tránh nếu có thể. Trong trường hợp đồng sử dụng các sản phẩm thuốc với atorvastatin không thể tránh được thì nên bắt đầu với liều atorvastatin thấp hơn và liều tối đa cần được xem xét và theo dõi bệnh nhân một cách thích hợp.

Các chất ức chế CYP3A4 vừa phải (ví dụ như erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Sự tăng nguy cơ bệnh cơ đã được quan sát khi sử dụng erythromycin kết hợp với statin. Nghiên cứu đánh giá tác dụng của amiodaron hoặc verapamil trên atorvastatin chưa được thực hiện. Cả amiodaron và verapamil được biết là chất ức chế hoạt động CYP3A4 và đồng sử dụng với atorvastatin có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với atorvastatin. Do đó, liều tối đa của atorvastatin cần được xem xét giảm đi và theo dõi bệnh nhân thích hợp khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 vừa phải. Theo dõi bệnh nhân thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của các chất ức chế.

#### *Thuốc gây cảm ứng CYP3A4*

Dùng đồng thời atorvastatin với thuốc gây cảm ứng cytochrome P450 3A (ví dụ như efavirenz, rifampin, St. John Wort) có thể dẫn đến việc giảm nồng độ của atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin, (cảm ứng cytochrom P450 3A và ức chế hấp thu vận chuyển qua tế bào gan OATP1B1), sử dụng atorvastatin với rifampin cùng một lúc được khuyến khích, vì trì hoãn atorvastatin sau khi dùng rifampin liên quan đến sự giảm đáng kể nồng độ atorvastatin. Hiệu quả của rifampin trên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan không rõ và nếu dùng đồng thời không thể tránh được, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về hiệu quả.

#### *Các chất ức chế vận chuyển protein*

Các chất ức chế vận chuyển protein (ví dụ như ciclosporin) có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân của atorvastatin. Hiệu quả của việc ức chế hấp thu vận chuyển ở gan trên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan chưa được biết rõ. Nếu dùng đồng thời không thể tránh được, giảm liều và theo dõi bệnh nhân cẩn thận.

#### *Ezetimib*

Việc sử dụng một mình ezetimibe liên quan đến các vấn đề về cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Do đó nguy cơ của những vấn đề này có thể được tăng lên khi sử dụng đồng thời ezetimib và atorvastatin. Cần theo dõi bệnh nhân thích hợp.

#### *Colestipol*

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương thấp hơn (bằng khoảng 25%) khi dùng colestipol đồng thời với atorvastatin. Tuy nhiên, hiệu quả trên lipid là lớn hơn khi atorvastatin và colestipol được sử dụng đồng thời hơn là khi sử dụng chỉ một trong hai sản phẩm.

#### *Acid fusidic*

Nghiên cứu tương tác với atorvastatin và acid fusidic chưa được thực hiện. Như với statin khác, các vấn đề cơ liên quan, bao gồm cả tiêu cơ vân, đã được báo cáo sau khi lưu hành thuốc kết hợp sử dụng atorvastatin và acid fusidic. Cơ chế của tương tác này không được biết. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và tạm dừng điều trị atorvastatin có thể thích hợp.

#### Ảnh hưởng của atorvastatin trên các sản phẩm thuốc điều trị phối hợp

##### *Digoxin*

Dùng đồng thời atorvastatin và digoxin làm tăng nồng độ digoxin huyết tương đang trong tình trạng ổn định gần 20%. Cần theo dõi một cách thích hợp ở những bệnh nhân đang dùng digoxin.

##### *Thuốc tránh thai*

Dùng đồng thời với thuốc viên ngừa thai uống có chứa norethindron và ethinyl estradiol làm tăng nồng độ của norethindron và ethinyl estradiol gần 20%. Khi chọn lọc 1 loại viên uống ngừa thai cho phụ nữ đang dùng atorvastatin nên cân nhắc đến điều này.

##### *Warfarin*

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân được điều trị bằng warfarin mạn tính, dùng chung atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin gây ra sự sụt giảm nhỏ khoảng 1,7 giây của thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu tiên sử dụng và trở lại bình thường trong vòng 15 ngày điều trị với atorvastatin. Mặc dù chỉ những trường hợp rất hiếm hoi của các tương tác thuốc chống đông máu có ý nghĩa lâm sàng đã được báo cáo, thời gian prothrombin cần được xác định trước khi bắt đầu dùng atorvastatin ở

bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin và thường xuyên trong khi điều trị để đảm bảo rằng không có thay đổi đáng kể xảy ra với thời gian prothrombin. Một khi thời gian prothrombin ổn định, thời gian prothrombin có thể được theo dõi tại các thời điểm thường được khuyến cáo cho bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin. Nếu liều atorvastatin được thay đổi hoặc ngưng, cần kiểm tra lại thời gian prothrombin. Atorvastatin không liên quan đến việc chảy máu hoặc những thay đổi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân không dùng thuốc chống đông.

**Antacid:** Dùng đồng thời atorvastatin với huyền dịch antacid đường uống có chứa magesi và nhôm hydroxyd, sẽ làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương khoảng 35%, tuy nhiên, tác dụng của thuốc lên hiệu quả giảm LDL-C không bị thay đổi.

**Antipyrin:** Atorvastatin không ảnh hưởng lên dược động học của antipyrin, do đó sự tương tác những thuốc được chuyển hóa qua cùng cytochrom isozym không được nghĩ đến.

**Cholestyramin:** Nồng độ atorvastatin trong huyết tương giảm (khoảng 25%) khi dùng cùng với cholestyramin. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị trên lipid máu khi dùng đồng thời 2 thuốc thì cao hơn khi chỉ dùng 1 trong 2 thuốc.

**Erythromycin:** Ở những người khỏe mạnh, khi dùng đồng thời atorvastatin với erythromycin vốn là 1 chất ức chế cytochrom P450 3A4 đã được biết (liều 500 mg 4 lần mỗi ngày), sẽ làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

**Các thuốc khác:** Trong các nghiên cứu lâm sàng, khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc hạ áp và liệu pháp thay thế estrogen thì không thấy bằng chứng tương tác thuốc bất lợi có ý nghĩa trên lâm sàng.

**Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng atorvastatin với các thuốc sau:**

- Gemfibrozil/Dẫn xuất của acid fibric

Việc sử dụng các fibrat một mình đôi khi liên quan đến các vấn đề về cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của những vấn đề này có thể được tăng lên khi sử dụng đồng thời các dẫn xuất của acid fibric và atorvastatin. Nếu dùng đồng thời không thể tránh được, nên dùng liều thấp nhất của atorvastatin để đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân cần được theo dõi một cách thích hợp.

- Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác.

- Niacin liều cao (> 1g/ngày).
- Colchicin

Mặc dù nghiên cứu tương tác của atorvastatin với colchicin chưa được thực hiện, các trường hợp bị bệnh cơ đã được báo cáo khi atorvastatin phối hợp với colchicin, và nên thận trọng khi kê toa atorvastatin với colchicin.

#### **Các chất ức chế protease của HIV và HCV:**

Việc sử dụng đồng thời atorvastatin 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, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

Khuyến cáo về tương tác thuốc giữa atorvastatin với các chất ức chế protease của HIV và HCV như:

- Tránh sử dụng atorvastatin với tipranavir + ritonavir, telaprevir.
- Lopinavir + Ritonavir: Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.
- Darunavir + Ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Fosamprenavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Fosamprenavir + Ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Saquinavir + Ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Nelfinavir: Không quá 40 mg atorvastatin/ngày.

#### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

Tần xuất xuất hiện các tác dụng không mong muốn như sau:

- Thường gặp :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$
- Ít gặp:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$
- Hiếm gặp:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$
- Rất hiếm gặp:  $< 1/10000$
- Không được biết đến

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 thống miễn dịch	Thường gặp: phản ứng dị ứng

	Hiếm gặp: sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp: tăng đường huyết, tăng HbA1c. Ít gặp: hạ đường huyết, tăng cân, biếng ăn
Rối loạn tâm thần	Ít gặp: gặp ác mộng, mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp: đau đầu. Ít gặp: chóng mặt, cảm giác khác thường, giảm cảm giác, loạn vị giác, suy giảm nhận thức (mất trí nhớ, lú lẫn...) Hiếm gặp: bệnh thần kinh ngoại biên.
Rối loạn mắt	Ít gặp: nhìn mờ. Hiếm gặp: rối loạn thị giác.
Rối loạn tai và mê đạo	Ít gặp: ù tai Rất hiếm gặp: mất thính giác.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp: đau họng – thanh quản, chảy máu cam
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp: táo bón, đầy hơi, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy Ít gặp: nôn mửa, đau bụng trên và dưới, ợ hơi, viêm tụy
Rối loạn gan mật	Ít gặp: viêm gan Hiếm gặp: ứ mật Rất hiếm gặp: suy gan
Rối loạn da và các mô dưới da	Ít gặp: nổi mề đay, phát ban da, ngứa, rụng tóc Hiếm gặp: phù nề loạn thần kinh mạch, viêm da bóng nước bao gồm đa dạng ban đỏ, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì gây độc
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Thường gặp: đau cơ, đau khớp, đau ở chi, co thắt cơ, sưng khớp, đau lưng. Ít gặp: đau cổ, mỏi cơ Hiếm gặp: bệnh cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, đau gân,

	<p>đôi khi phức tạp do thoát vị.</p> <p>Không được biết đến: bệnh hoại tử cơ do miễn dịch trung gian</p>
Bệnh trên sinh sản và tuyến vú	Rất hiếm gặp: vú to ở đàn ông
Bệnh thông thường	Ít gặp: mệt mỏi, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi, sốt.
Xét nghiệm	<p>Thường gặp: chức năng gan bất thường, creatine kinase máu tăng lên.</p> <p>Ít gặp: nước tiểu dương tính các tế bào bạch cầu.</p> <p>Như với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác transaminase huyết thanh cao đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng atorvastatin. Những thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua, và không đòi hỏi phải ngừng điều trị, có thể hồi phục ở tất cả các bệnh nhân.</p>
Bệnh nhi	<p>Các cơ sở dữ liệu an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn trên 249 bệnh nhi đã dùng atorvastatin, trong số đó có 7 bệnh nhân &lt;6 tuổi, 14 bệnh nhân trong độ tuổi từ 6-9, và 228 bệnh nhân trong độ tuổi từ 10-17.</p> <p><i>Rối loạn hệ thần kinh</i></p> <p>Thường gặp: Nhức đầu</p> <p><i>Rối loạn tiêu hóa</i></p> <p>Thường gặp: Đau bụng</p> <p><i>Xét nghiệm</i></p> <p>Thường gặp: ALT máu tăng, creatin phosphokinase máu tăng</p> <p>Dựa trên các dữ liệu có sẵn, tần số, loại và mức độ phản ứng bất lợi ở trẻ em giống như ở người lớn.</p> <p>Hiện tại đang có ít kinh nghiệm về an toàn lâu dài ở</p>



	<p>trẻ em.</p> <p>Các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo với một số statin:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rối loạn chức năng sinh dục.</li><li>• Trầm cảm.</li><li>• Trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là với điều trị lâu dài.</li><li>• Tiểu đường Mellitus: Tần số sẽ phụ thuộc vào sự có mặt hay vắng mặt của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói glucose <math>\geq 5,6</math> mmol/L, chỉ số BMI <math>&gt; 30\text{kg/m}^2</math>, tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp)</li></ul>
--	---

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

**ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:** Thuốc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên nếu gặp phải các tác dụng phụ của thuốc trên hệ thần kinh trung ương (như đau đầu, chóng mặt, cảm giác bất thường...), trên thị giác (nhìn mờ, rối loạn thị giác), trên tai (ù tai) thì không nên vận hành máy móc, tàu xe.

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**

Không có triệu chứng đặc hiệu khi bị quá liều atorvastatin.

**Xử trí:** Không có điều trị đặc hiệu nào khi dùng atorvastatin quá liều. Nếu có quá liều, tiến hành điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Cần thực hiện xét nghiệm chức năng gan và theo dõi mức creatinin huyết thanh, BUN, creatinin phosphokinase huyết thanh và myoglobin nước tiểu để đánh giá các dấu hiệu suy thận có thể xảy ra do hội chứng tiêu cơ vân.

Do atorvastatin gắn kết mạnh với protein huyết tương, nên thẩm tách máu sẽ không làm tăng thanh thải atorvastatin được.

Nếu uống thuốc nhiều đáng kể, hãy xem xét sử dụng than hoạt tính. Than hoạt tính hiệu quả nhất khi dùng trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc. Ở những bệnh nhân không tỉnh táo hoặc không có phản xạ hầu họng thích hợp, cần phải cân nhắc đến việc sử dụng than hoạt tính qua ống nội soi trong khi đường thở được bảo vệ. Đối với hội chứng tiêu cơ vân, truyền muối 0,9% 2 đến 3 ml/kg/h để duy trì lượng nước tiểu.

*Hướng dẫn sử dụng thuốc cho cán bộ y tế*

Thuốc lợi tiểu có thể là cần thiết để duy trì lượng nước tiểu. Không nên kiểm hóa nước tiểu.

**BẢO QUẢN:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN:** TCCS

**Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:**

**NHÀ SẢN XUẤT: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM GIA NGUYỄN**

**ĐC:** Đường YP6, KCN Yên Phong, xã Đông Phong, huyện Yên Phong, tỉnh Bắc Ninh

**Điện thoại:** 0222.3699281 \* **Website:** <http://www.gianguyenpharma.com>

**CÔNG TY C.P DƯỢC PHẨM GIA NGUYỄN**

**GIÁM ĐỐC**



**GIÁM ĐỐC**

*Nguyễn Đăng Hữu*



Thuốc kê đơn

GMP-WHO

**LIPIDTAB 10**

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải  
khi sử dụng thuốc

**THÀNH PHẦN:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

Atorvastatin calci trihydrat tương đương

Atorvastatin .....10 mg

Tá dược vừa đủ.....1 viên

(Tá dược gồm: Calci carbonat, Lactose monohydrat, Microcrystallin cellulose, Povidon K30, Polysorbat 80, Natri Croscarmellose, Magnesi Stearat, Talc, Titan dioxyd, Hydroxypropyl methylcellulose, Polyethylen glycol 4000)

**DẠNG BÀO CHẾ:** Thuốc dạng viên nén bao phim màu trắng hoặc gần như trắng, hình bầu dục.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 3 vỉ x 10 viên**THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ?**

- Tăng mỡ máu:

Atorvastatin được chỉ định như thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn để làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, apolipoprotein B và triglycerid, làm tăng HDL-Cholesterol ở bệnh nhân có tăng lipid máu nguyên phát, tăng lipid máu hỗn hợp và tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử.

Hỗ trợ điều trị cho các bệnh nhân có tăng triglycerid máu và rối loạn betalipoprotein máu mà không có đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn.

Atorvastatin cũng được chỉ định để làm giảm cholesterol toàn phần và giảm LDL-C ở bệnh nhân tăng lipid máu gia đình đồng hợp tử như một thuốc hỗ trợ cho các biện pháp điều trị khác hoặc là khi các biện pháp điều trị khác không thực hiện được.

- Phòng biến cố tim mạch: Phòng ngừa biến cố tim mạch ở những bệnh nhân người lớn có nguy cơ cao bị bệnh tim mạch lần đầu, như một chất hỗ trợ điều trị những yếu tố nguy cơ khác.

## **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:**

Bệnh nhân cần có chế độ ăn làm giảm cholesterol máu theo tiêu chuẩn trước khi dùng atorvastatin và duy trì chế độ ăn này trong suốt thời gian điều trị. Liều khởi đầu và liều duy trì của Atorvastatin cần phải cụ thể cho từng bệnh nhân dựa trên mục đích điều trị và sự đáp ứng của bệnh nhân. Liều khởi đầu thông thường là 10 mg một lần một ngày. Khoảng cách tăng liều ít nhất là 4 tuần. Liều tối đa là 80 mg một lần một ngày. Atorvastatin có thể được sử dụng với một liều đơn độc vào bất cứ lúc nào trong ngày, có kèm hoặc không kèm với thức ăn.

**Tăng cholesterol máu (có tính gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (nhóm IIa và IIb theo phân loại Fredrickson):** Liều khởi đầu được khuyến cáo của Atorvastatin là 10 mg hoặc 20 mg một lần mỗi ngày.

Những bệnh nhân cần làm giảm cholesterol nhiều (trên 45 %) có thể bắt đầu bằng liều 40 mg một lần mỗi ngày. Khoảng liều điều trị của Atorvastatin là 10 - 80 mg một lần mỗi ngày.

**Tăng cholesterol máu có tính chất gia đình đồng hợp tử:** Liều điều trị là 10 - 80 mg mỗi ngày. Atorvastatin cần được phối hợp với những biện pháp hạ lipid khác (chẳng hạn như biện pháp lọc LDL).

**Phòng ngừa biến cố tim mạch:** ban đầu liều là 10 mg/ngày. Liều cao hơn có thể cần thiết để đạt được mức độ LDL cholesterol theo hướng dẫn hiện hành.

**Liều điều trị ở người suy thận:** Bệnh thận không làm thay đổi nồng độ cũng như hiệu quả làm giảm LDL-cholesterol của Atorvastatin, do đó không cần thay đổi liều của Atorvastatin trên bệnh nhân suy thận.

**Liều điều trị ở người suy gan:** Nên sử dụng thận trọng ở người suy gan. Chống chỉ định cho người bị bệnh gan tiến triển.

**Trên người cao tuổi:** Hiệu quả và độ an toàn ở người trên 70 tuổi tương tự như với dân số nói chung.

**Trên bệnh nhi:** chỉ nên được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị tăng lipid máu và bệnh nhân cần được đánh giá lại một cách thường xuyên để xem xét sự tiến triển. Đối với bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo atorvastatin 10 mg mỗi ngày và có thể lên đến 20 mg mỗi ngày. Việc tăng liều nên dựa theo đáp ứng cá nhân và khả năng dung nạp ở bệnh nhi. Thông tin về an toàn cho

bệnh nhi điều trị với liều trên 20 mg, tương ứng với khoảng 0,5 mg/kg là hạn chế. Atorvastatin không được chỉ định trong điều trị bệnh nhân dưới 10 tuổi. Nên chọn loại dược phẩm khác thích hợp hơn cho đối tượng này.

### Điều trị phối hợp:

Atorvastatin có thể được sử dụng phối hợp với resin nhằm tăng hiệu quả điều trị. Nói chung, không nên điều trị kết hợp giữa thuốc ức chế men khử HMG-CoA với nhóm fibrat.

### Atorvastatin khi kết hợp với các chất ức chế protease của HIV và HCV như:

- Lopinavir + Ritonavir: Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.
- Darunavir + Ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Fosamprenavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Fosamprenavir + Ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Saquinavir + Ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Nelfinavir: Không quá 40 mg atorvastatin/ngày.

### KHI NÀO KHÔNG NÊN DỪNG THUỐC NÀY?

- Mẫn cảm với atorvastatin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh lý gan đang tiến triển hoặc tăng nồng độ aminotransferase huyết thanh kéo dài không giải thích được.
- Phụ nữ có thai, đang cho con bú, nghi ngờ có thai. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không dùng biện pháp tránh thai thích hợp.

### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tần xuất xuất hiện các tác dụng không mong muốn như sau:

- Thường gặp :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$
- Ít gặp:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$
- Hiếm gặp:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$
- Rất hiếm gặp:  $< 1/10000$
- Không được biết đến

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp: viêm mũi họng
Rối loạn máu và hệ bạch	Hiếm gặp: giảm tiểu cầu

Hướng dẫn sử dụng thuốc cho bệnh nhân

huyết	
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Thường gặp: phản ứng dị ứng Hiếm gặp: sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp: tăng đường huyết, tăng HbA1c. Ít gặp: hạ đường huyết, tăng cân, biếng ăn
Rối loạn tâm thần	Ít gặp: gặp ác mộng, mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp: đau đầu. Ít gặp: chóng mặt, cảm giác khác thường, giảm cảm giác, loạn vị giác, suy giảm nhận thức (mất trí nhớ, lú lẫn...) Hiếm gặp: bệnh thần kinh ngoại biên.
Rối loạn mắt	Ít gặp: nhìn mờ. Hiếm gặp: rối loạn thị giác.
Rối loạn tai và mê đạo	Ít gặp: ù tai Rất hiếm gặp: mất thính giác.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp: đau họng – thanh quản, chảy máu cam
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp: táo bón, đầy hơi, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy Ít gặp: nôn mửa, đau bụng trên và dưới, ợ hơi, viêm tụy
Rối loạn gan mật	Ít gặp: viêm gan Hiếm gặp: ứ mật Rất hiếm gặp: suy gan
Rối loạn da và các mô dưới da	Ít gặp: nổi mề đay, phát ban da, ngứa, rụng tóc Hiếm gặp: phù nề loạn thần kinh mạch, viêm da bóng nước bao gồm đa dạng ban đỏ, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì gây độc
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Thường gặp: đau cơ, đau khớp, đau ở chi, co thắt cơ, sưng khớp, đau lưng. Ít gặp: đau cổ, mỏi cơ

Hướng dẫn sử dụng thuốc cho bệnh nhân

	<p>Hiếm gặp: bệnh cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, đau gân, đôi khi phức tạp do thoát vị.</p> <p>Không được biết đến: bệnh hoại tử cơ do miễn dịch trung gian</p>
Bệnh trên sinh sản và tuyến vú	Rất hiếm gặp: vú to ở đàn ông
Bệnh thông thường	Ít gặp: mệt mỏi, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi, sốt.
Xét nghiệm	<p>Thường gặp: chức năng gan bất thường, creatine kinase máu tăng lên.</p> <p>Ít gặp: nước tiểu dương tính các tế bào bạch cầu.</p> <p>Như với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác transaminase huyết thanh cao đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng atorvastatin. Những thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua, và không đòi hỏi phải ngừng điều trị, có thể hồi phục ở tất cả các bệnh nhân.</p>
Bệnh nhi	<p>Các cơ sở dữ liệu an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn trên 249 bệnh nhi đã dùng atorvastatin, trong số đó có 7 bệnh nhân &lt;6 tuổi, 14 bệnh nhân trong độ tuổi từ 6-9, và 228 bệnh nhân trong độ tuổi từ 10-17.</p> <p><i>Rối loạn hệ thần kinh</i></p> <p>Thường gặp: Nhức đầu</p> <p><i>Rối loạn tiêu hóa</i></p> <p>Thường gặp: Đau bụng</p> <p><i>Xét nghiệm</i></p> <p>Thường gặp: ALT máu tăng, creatin phosphokinase máu tăng</p> <p>Dựa trên các dữ liệu có sẵn, tần số, loại và mức độ phản ứng bất lợi ở trẻ em giống như ở người lớn. Hiện tại đang có ít kinh nghiệm về an toàn lâu dài ở trẻ em.</p>



	<p>Các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo với một số statin:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rối loạn chức năng sinh dục.</li><li>• Trầm cảm.</li><li>• Trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là với điều trị lâu dài.</li><li>• Tiểu đường Mellitus: Tần số sẽ phụ thuộc vào sự có mặt hay vắng mặt của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói glucose <math>\geq 5,6</math> mmol/L, chỉ số BMI <math>&gt; 30\text{kg/m}^2</math>, tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp)</li></ul>
--	--

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

### **CÁC THUỐC CẦN TRÁNH KHI DÙNG ARTOVASTATIN:**

Cần thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi bạn đang dùng các thuốc dưới đây:

#### Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc điều trị phối hợp trên atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) và là một cơ chất để vận chuyển protein ví dụ như hấp thu vận chuyển qua gan OATP1B1. Dùng đồng thời các thuốc là chất ức chế CYP3A4 hoặc vận chuyển protein có thể dẫn đến làm nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng và tăng nguy cơ bệnh cơ. Nguy cơ này cũng có thể được tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc khác có khả năng gây bệnh cơ, chẳng hạn như dẫn xuất của acid fibric và ezetimib.

#### *Các chất ức chế CYP3A4*

Các chất ức chế mạnh CYP3A4 làm tăng nồng độ atorvastatin rõ rệt. Đồng sử dụng các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và các chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...) phải tránh nếu có thể. Trong trường hợp đồng sử dụng các sản phẩm thuốc với atorvastatin không thể tránh được thì nên bắt đầu với liều atorvastatin thấp hơn và liều tối đa cần được xem xét và theo dõi bệnh nhân một cách thích hợp.

Các chất ức chế CYP3A4 vừa phải (ví dụ như erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Sự tăng nguy cơ bệnh cơ đã được quan sát khi sử dụng erythromycin kết hợp với statin. Nghiên cứu

đánh giá tác dụng của amiodaron hoặc verapamil trên atorvastatin chưa được thực hiện. Cả amiodaron và verapamil được biết là chất ức chế hoạt động CYP3A4 và đồng sử dụng với atorvastatin có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với atorvastatin. Do đó, liều tối đa của atorvastatin cần được xem xét giảm đi và theo dõi bệnh nhân thích hợp khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 vừa phải. Theo dõi bệnh nhân thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của các chất ức chế.

#### *Thuốc gây cảm ứng CYP3A4*

Dùng đồng thời atorvastatin với thuốc gây cảm ứng cytochrome P450 3A (ví dụ như efavirenz, rifampin, St. John Wort) có thể dẫn đến việc giảm nồng độ của atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin, (cảm ứng cytochrom P450 3A và ức chế hấp thu vận chuyển qua tế bào gan OATP1B1), sử dụng atorvastatin với rifampin cùng một lúc được khuyến khích, vì trì hoãn atorvastatin sau khi dùng rifampin liên quan đến sự giảm đáng kể nồng độ atorvastatin. Hiệu quả của rifampin trên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan không rõ và nếu dùng đồng thời không thể tránh được, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về hiệu quả.

#### *Các chất ức chế vận chuyển protein*

Các chất ức chế vận chuyển protein (ví dụ như ciclosporin) có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân của atorvastatin. Hiệu quả của việc ức chế hấp thu vận chuyển ở gan trên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan chưa được biết rõ. Nếu dùng đồng thời không thể tránh được, giảm liều và theo dõi bệnh nhân cẩn thận.

#### *Ezetimib*

Việc sử dụng một mình ezetimibe liên quan đến các vấn đề về cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Do đó nguy cơ của những vấn đề này có thể được tăng lên khi sử dụng đồng thời ezetimib và atorvastatin. Cần theo dõi bệnh nhân thích hợp.

#### *Colestipol*

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương thấp hơn (bằng khoảng 25%) khi dùng colestipol đồng thời với atorvastatin. Tuy nhiên, hiệu quả trên lipid là lớn hơn khi atorvastatin và colestipol được sử dụng đồng thời hơn là khi sử dụng chỉ một trong hai sản phẩm.

#### *Acid fusidic*

Nghiên cứu tương tác với atorvastatin và acid fusidic chưa được thực hiện. Như với statin khác, các vấn đề cơ liên quan, bao gồm cả tiêu cơ vân, đã được báo cáo sau khi lưu hành thuốc kết hợp sử dụng atorvastatin và acid fusidic. Cơ chế của tương tác này không được biết. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và tạm dừng điều trị atorvastatin có thể thích hợp.

#### Ảnh hưởng của atorvastatin trên các sản phẩm thuốc điều trị phối hợp

##### *Digoxin*

Dùng đồng thời atorvastatin và digoxin làm tăng nồng độ digoxin huyết tương đang trong tình trạng ổn định gần 20%. Cần theo dõi một cách thích hợp ở những bệnh nhân đang dùng digoxin.

##### *Thuốc tránh thai*

Dùng đồng thời với thuốc viên ngừa thai uống có chứa norethindron và ethinyl estradiol làm tăng nồng độ của norethindron và ethinyl estradiol gần 20%. Khi chọn lọc 1 loại viên uống ngừa thai cho phụ nữ đang dùng atorvastatin nên cân nhắc đến điều này.

##### *Warfarin*

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân được điều trị bằng warfarin mạn tính, dùng chung atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin gây ra sự sụt giảm nhỏ khoảng 1,7 giây của thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu tiên sử dụng và trở lại bình thường trong vòng 15 ngày điều trị với atorvastatin. Mặc dù chỉ những trường hợp rất hiếm hoi của các tương tác thuốc chống đông máu có ý nghĩa lâm sàng đã được báo cáo, thời gian prothrombin cần được xác định trước khi bắt đầu dùng atorvastatin ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin và thường xuyên trong khi điều trị để đảm bảo rằng không có thay đổi đáng kể xảy ra với thời gian prothrombin. Một khi thời gian prothrombin ổn định, thời gian prothrombin có thể được theo dõi tại các thời điểm thường được khuyến cáo cho bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin. Nếu liều atorvastatin được thay đổi hoặc ngưng, cần kiểm tra lại thời gian prothrombin. Atorvastatin không liên quan đến việc chảy máu hoặc những thay đổi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân không dùng thuốc chống đông.

**Antacid:** Dùng đồng thời atorvastatin với huyền dịch antacid đường uống có chứa maggesi và nhôm hydroxyd, sẽ làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương

khoảng 35%, tuy nhiên, tác dụng của thuốc lên hiệu quả giảm LDL-C không bị thay đổi.

**Antipyrin:** Atorvastatin không ảnh hưởng lên dược động học của antipyrin, do đó sự tương tác những thuốc được chuyển hóa qua cùng cytochrom isozym không được nghĩ đến.

**Cholestyramin:** Nồng độ atorvastatin trong huyết tương giảm (khoảng 25%) khi dùng cùng với cholestyramin. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị trên lipid máu khi dùng đồng thời 2 thuốc thì cao hơn khi chỉ dùng 1 trong 2 thuốc.

**Erythromycin:** Ở những người khỏe mạnh, khi dùng đồng thời atorvastatin với erythromycin vốn là 1 chất ức chế cytochrom P450 3A4 đã được biết (liều 500 mg 4 lần mỗi ngày), sẽ làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

**Các thuốc khác:** Trong các nghiên cứu lâm sàng, khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc hạ áp và liệu pháp thay thế estrogen thì không thấy bằng chứng tương tác thuốc bất lợi có ý nghĩa trên lâm sàng.

**Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng atorvastatin với các thuốc sau:**

- Gemfibrozil/Dẫn xuất của acid fibric

Việc sử dụng các fibrat một mình đôi khi liên quan đến các vấn đề về cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của những vấn đề này có thể được tăng lên khi sử dụng đồng thời các dẫn xuất của acid fibric và atorvastatin. Nếu dùng đồng thời không thể tránh được, nên dùng liều thấp nhất của atorvastatin để đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân cần được theo dõi một cách thích hợp.

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

Mặc dù nghiên cứu tương tác của atorvastatin với colchicin chưa được thực hiện, các trường hợp bị bệnh cơ đã được báo cáo khi atorvastatin phối hợp với colchicin, và nên thận trọng khi kê toa atorvastatin với colchicin.

**Các chất ức chế protease của HIV và HCV:**

Việc sử dụng đồng thời atorvastatin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

Khuyến cáo về tương tác thuốc giữa atorvastatin với các chất ức chế protease của HIV và HCV như:

- Tránh sử dụng atorvastatin với tipranavir + ritonavir, telaprevir.
- Lopinavir + Ritonavir: Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.
- Darunavir + Ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Fosamprenavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Fosamprenavir + Ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Saquinavir + Ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
- Nelfinavir: Không quá 40 mg atorvastatin/ngày.

**Rượu:** Tránh uống quá nhiều rượu khi đang dùng atorvastatin.

**BẢO QUẢN THUỐC:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C

#### **NẾU MỘT LẦN BẠN QUÊN DÙNG THUỐC:**

Hãy đợi đến lần uống thuốc tiếp theo và uống như bình thường. Không nên uống bù liều đã quên. Nên hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ khi thấy có biểu hiện bất thường xảy ra.

#### **NẾU BẠN UỐNG QUÁ LIỀU THUỐC:**

Nếu bạn uống quá liều thuốc (nhiều hơn liều thường dùng hàng ngày của bạn), hãy hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ ngay lập tức.

#### **XỬ TRÍ KHI DÙNG QUÁ LIỀU THUỐC:**

Trong trường hợp này cần thông báo với bác sĩ hoặc dược sĩ ngay lập tức để có quyết định đúng đắn.

#### **THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**

Trước khi bắt đầu điều trị với statin, cần xác định nguyên nhân gây tăng cholesterol máu và định lượng các chỉ số lipid để xác định liều điều trị.

Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ, với khoảng cách không dưới 4 tuần, và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc.

#### **Ảnh hưởng lên gan:**

Sự tăng vừa phải của transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) đã được ghi nhận sau khi điều trị với atorvastatin. Tăng dai dẳng transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường trong ít nhất 2

lần xét nghiệm) xảy ra ở 0,7% bệnh nhân dùng Atorvastatin trong thử nghiệm lâm sàng. Tần suất của những bất thường này là 0,2%, 0,25%, 0,6% và 0,35% tương ứng với liều 10, 20, 40 và 80mg. Nói chung, sự gia tăng này không liên quan đến vàng da hay những triệu chứng cơ năng và thực thể khác. Khi giảm liều atorvastatin hoặc điều trị ngắt quãng hoặc ngưng thuốc, transaminase sẽ trở về mức trước khi điều trị. Hầu hết các bệnh nhân được giảm liều atorvastatin đều không bị các di chứng.

Các xét nghiệm enzym gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị bằng atorvastatin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó (những bệnh nhân có bất kỳ triệu chứng cơ năng hay thực thể nào gợi ý đến tổn thương gan). Cần theo dõi ở những bệnh nhân có nồng độ transaminase tăng cho đến khi các bất thường được giải quyết. Nếu ALT hoặc AST tăng lên gấp trên 3 lần giới hạn trên của mức độ bình thường một cách dai dẳng thì nên giảm liều hoặc ngưng dùng atorvastatin.

Nên dùng thận trọng ở bệnh nhân uống rượu và/ hoặc có tiền sử bệnh lý gan.

#### **Phòng ngừa đột quỵ bằng cách giảm mạnh mức độ Cholesterol (SPARCL)**

Trong một phân tích sau thử nghiệm các phân nhóm đột quỵ ở những bệnh nhân không có bệnh tim mạch vành (CHD) là những người bị đột quỵ gần đây hoặc cơn thiếu máu thoáng qua (TIA) đã có một tỷ lệ cao đột quỵ xuất huyết ở bệnh nhân dùng atorvastatin khởi đầu trên 80 mg so với giả dược. Nguy cơ gia tăng được đặc biệt chú ý ở những bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu lỗ khuyết trước nghiên cứu. Đối với bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu lỗ khuyết trước, rủi ro và lợi ích của atorvastatin 80 mg là không chắc chắn, và nguy cơ bị đột quỵ xuất huyết cần được xem xét cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị.

#### **Ảnh hưởng trên cơ xương:**

Đau cơ đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với atorvastatin.

Bệnh cơ, là tình trạng đau cơ hay yếu cơ đi kèm với tăng creatin phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên của mức độ bình thường, nên được nghĩ đến ở bất kỳ bệnh nhân có đau cơ lan tỏa, nhạy cảm đau cơ hay yếu cơ, và/hoặc tăng đáng kể CPK. Cần nhắc nhở bệnh nhân là phải báo ngay cho bác sĩ khi có đau cơ, nhạy cảm đau hay yếu cơ không giải thích được, đặc biệt nếu đi kèm với tình trạng khó chịu hay sốt. Nên

ngưng điều trị bằng atorvastatin nếu CPK tăng rõ rệt, nếu xác định hoặc nghi ngờ có bệnh cơ.

Nguy cơ của bệnh cơ trong quá trình điều trị với những thuốc khác trong nhóm statin sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporine, dẫn xuất của fibric acid, thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, gemfibrozil, niacin liều cao (> 1g/ngày), colchicin, erythromycin, niacin, hay các thuốc kháng nấm nhóm azole. Khi điều trị kết hợp atorvastatin với các dẫn xuất fibric acid, erythromycin, các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc kháng nấm azole hay niacin, cần cân nhắc kỹ càng giữa lợi ích và nguy cơ, và theo dõi cẩn thận để phát hiện bất kỳ triệu chứng cơ năng hay thực thể nào của đau cơ, nhạy cảm đau, hay yếu cơ, đặc biệt trong những tháng đầu điều trị và trong thời gian điều chỉnh liều sau đó. Cần kiểm tra CPK định kỳ trong những tình huống này, nhưng không chắc chắn là việc theo dõi như thế sẽ ngăn cản được bệnh cơ nặng xảy ra.

Điều trị atorvastatin nên tạm thời giảm liều hoặc ngưng điều trị ở những bệnh nhân có bệnh cảnh nặng và cấp tính gợi ý đến viêm cơ hoặc những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dễ phát triển thành suy thận thứ phát sau tiểu myoglobin kịch phát (như nhiễm trùng cấp nặng, hạ huyết áp, đại phẫu, chấn thương, rối loạn chuyển hóa nặng, rối loạn nước điện giải, rối loạn nội tiết, động kinh không kiểm soát).

#### **Cần nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:**

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

**Vấn đề gây ung thư, gây đột biến, giảm khả năng sinh sản:**

Atorvastatin không gây ung thư ở chuột đồng. Liều tối đa dùng ở chuột gấp 63 lần liều tối đa dùng ở người (80mg/ ngày) tính theo mg/kg thể trọng.

Trong một nghiên cứu tiến hành 2 năm ở chuột nhà, tần suất của adenoma tế bào gan ở chuột đực và carcinoma tế bào gan ở chuột cái tăng lên khi sử dụng atorvastatin liều tối đa, là liều cao gấp 250 lần liều tối đa ở người tính theo mg/kg thể trọng.

Các thuốc khác trong nhóm statin tương tự về mặt hóa học, đều gây ra ung thư ở chuột khi dùng liều gấp 12-125 lần so với liều đề nghị trên lâm sàng, tính theo mg/kg thể trọng.

Atorvastatin không biểu hiện khả năng gây đột biến gen ở thử nghiệm in vitro có kèm hoặc không kèm sự hoạt hóa chuyên hóa hoặc 1 xét nghiệm trên cơ thể sống. Cho kết quả âm tính ở test Ames với *Salmonella typhimurium* và *Escherichia coli*, kết quả âm tính ở xét nghiệm cận lâm sàng HGPRT về đột biến gen trên tế bào phổi của chuột túi má Trung Quốc. Atorvastatin không làm tăng đáng kể sự đột biến nhiễm sắc thể ở xét nghiệm trên tế bào phổi ở chuột túi má Trung Quốc và cho kết quả âm tính ở xét nghiệm về nhân sinh sản trên chuột nhà.

Quan sát khi cho dùng liều đến 175mg/kg/ ngày ở chuột đồng đực hay 225mg/kg/ ngày ở chuột đồng cái thì không thấy có ảnh hưởng bất lợi nào đến khả năng sinh sản của chúng. Liều này gấp 100- 140 lần liều đề nghị tối đa ở người tính theo mg/kg thể trọng.

Atorvastatin không gây ảnh hưởng bất lợi lên tinh trùng và tinh dịch hoặc lên mô bệnh học của cơ quan sinh sản ở chó với liều dùng 10, 40 hay 120mg/kg trong 2 năm.

**Bệnh phổi kẽ**

Vài trường hợp bị bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt khi điều trị lâu dài. Các biểu hiện có thể gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe toàn thân (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu có nghi ngờ bệnh nhân đã bị bệnh phổi kẽ, nên ngưng statin.

**Đái tháo đường**

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin làm tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao bị bệnh tiểu đường trong tương lai. Tuy nhiên nguy cơ này không nặng bằng việc giảm nguy cơ tim mạch với statin và do đó không phải là lý do để



ngừng điều trị với statin. Bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6-6,9 mmol/L, chỉ số BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về mặt lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

**Tá dược**

Lipitab chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

**Sử dụng ở trẻ em:**

Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân nhỏ tuổi được giới hạn liều đến 80 mg/ngày ở 8 bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử. Không ghi nhận bất thường về mặt lâm sàng hay sinh hóa nào ở những bệnh nhân này.

**Phụ nữ có khả năng mang thai:**

Phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng các biện pháp ngừa thai hữu hiệu trong khi dùng thuốc.

**Phụ nữ có thai:**

Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho phụ nữ có thai. Không dùng atorvastatin nếu nghi ngờ mang thai hoặc đang cố gắng có thai. Điều trị bằng atorvastatin nên được ngừng trong thời gian mang thai hoặc cho đến khi xác định được người phụ nữ không mang thai.

**Phụ nữ đang cho con bú:**

Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho phụ nữ đang cho con bú. Bởi hiện nay chưa rõ thuốc này có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do có khả năng gây phản ứng bất lợi cho trẻ bú mẹ, cho nên phụ nữ cho con bú không được sử dụng thuốc này.

**ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:** Thuốc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên nếu gặp phải các tác dụng phụ của thuốc trên hệ thần kinh trung ương (như đau đầu, chóng mặt, cảm giác bất thường...), trên thị giác (nhìn mờ, rối loạn thị giác), trên tai (ù tai) thì không nên vận hành máy móc, tàu xe.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:**



Hướng dẫn sử dụng thuốc cho bệnh nhân

**NHÀ SẢN XUẤT: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM GIA NGUYỄN**

ĐC: Đường YP6, KCN Yên Phong, xã Đông Phong, huyện Yên Phong, tỉnh Bắc Ninh

Điện thoại: 0222.3699281 \* Website: <http://www.gianguyenpharma.com>

**CÔNG TY C.P DƯỢC PHẨM GIA NGUYỄN**

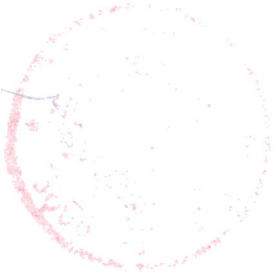
**GIÁM ĐỐC**



TU. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG  
*Dã Minh Hùng*

**GIÁM ĐỐC**

*Nguyễn Đăng Hữu*



CHỖ ĐÓNG CHỮ  
CHỖ ĐÓNG CHỮ  
CHỖ ĐÓNG CHỮ



CHỖ ĐÓNG CHỮ  
CHỖ ĐÓNG CHỮ