



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm J.S.C)  
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh  
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

# MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

## Inbacid 10

### Mẫu hộp

**R<sub>x</sub> Thuốc bán theo đơn**

# Inbacid 10

**Atorvastatin (dạng atorvastatin calci trihydrat) 10 mg**

**SaviPharm**  
TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

**HỘP 3 VỈ x 10 VIÊN NÉN BAO PHIM**

Số lô SX / Batch No. :  
Ngày SX / Mfg. Date :  
Hạn dùng / Exp. Date :

**Inbacid 10**  
Atorvastatin (dạng atorvastatin calci trihydrat) 10 mg

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

**BẢO QUẢN :** Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

**TIÊU CHUẨN :** Nhà sản xuất  
**SĐK / Reg. No.:**

Sản xuất tại : **CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm J.S.C)**  
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, P. Tân Thuận Đông, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

**CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, LIỀU LƯỢNG, CÁCH DÙNG, THẬN TRỌNG, TÁC DỤNG PHỤ VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC :**  
Xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG ĐỂ XA TÂM TAY CỦA TRẺ EM**

**BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 5 / 7 / 2018

**R<sub>x</sub> Prescription only medicine**

# Inbacid 10

**Atorvastatin (as atorvastatin calcium trihydrate) 10 mg**



**BOX OF 3 BLISTERS x 10 FILM-COATED TABLETS**



**Inbacid 10**  
Atorvastatin (as atorvastatin calcium trihydrate) 10 mg

**COMPOSITION :** Each tablet contains :  
Atorvastatin calcium trihydrate equivalent to Atorvastatin ..... 10 mg  
Excipients q.s. for ..... 1 tablet

**STORAGE :** Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.

### Inbacid 10

Manufactured by:  
**SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. (SaviPharm J.S.C)**  
Lot No. Z.01-02-03a, Tân Thuận 1Z, located in EPZ, Tân Thuận Đông Ward, Dist. 7, Ho Chi Minh City

**INDICATIONS, CONTRAINDICATIONS, DOSAGE, ADMINISTRATION, PRECAUTIONS, SIDE EFFECTS AND OTHER INFORMATION :**  
See enclosed leaflet

**SPECIFICATION :** Manufacturer's  
**READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

### Mẫu vỉ

**Số lô SX / HD :**

**R<sub>x</sub> Inbacid 10 R<sub>x</sub> Inbacid 10**  
Atorvastatin (dạng atorvastatin calci trihydrat) 10 mg  
CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm J.S.C)

**R<sub>x</sub> Inbacid 10 R<sub>x</sub> Inbacid 10**  
Atorvastatin (as atorvastatin calcium trihydrate) 10 mg  
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. (SaviPharm J.S.C)

**R<sub>x</sub> Inbacid 10 R<sub>x</sub> Inbacid 10**  
Atorvastatin (dạng atorvastatin calci trihydrat) 10 mg  
CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm J.S.C)

**R<sub>x</sub> Inbacid 10 R<sub>x</sub> Inbacid 10**  
Atorvastatin (as atorvastatin calcium trihydrate) 10 mg  
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. (SaviPharm J.S.C)

**R<sub>x</sub> Inbacid 10 R<sub>x</sub> Inbacid 10**  
Atorvastatin (dạng atorvastatin calci trihydrat) 10 mg  
CTY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm J.S.C)

**R<sub>x</sub> Inbacid 10 R<sub>x</sub> Inbacid 10**  
Atorvastatin (as atorvastatin calcium trihydrate) 10 mg  
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co. (SaviPharm J.S.C)

TP. Hồ Chí Minh, ngày 8 tháng 4 năm 2016

**KT. Tổng Giám Đốc  
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)**



**DS. NGUYỄN HỮU MINH**

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim **INBACID 10**

*Rx* Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

### A. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

#### THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

Atorvastatin..... 10 mg  
(dưới dạng atorvastatin calci trihydrat)

Tá dược vừa đủ ..... 1 viên  
(Tinh bột biến tính, cellulose vi tinh thể 101, lactose monohydrat, calci carbonat, natri croscarmellose, povidon K30, polysorbat 80, silic dioxyd keo, magnesi stearat, hypromelose 6cps, hypromelose 15cps, polyethylen glycol 6000, talc, titan dioxyd).

#### MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén tròn bao phim màu trắng, hai mặt khum, trơn.

#### QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vi × 10 viên.

#### THUỐC DÙNG CHO BỆNH GÌ

Atorvastatin dùng điều trị hỗ trợ cho liệu pháp ăn uống để giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, apolipo-protein B và triglycerid và để làm tăng HDL-cholesterol ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu nguyên phát, tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp), tăng triglycerid máu.

Giảm nguy cơ tai biến tim mạch ở người bệnh có các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch: tuổi, hút thuốc lá, tăng huyết áp, giảm HDL-cholesterol, tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch.

Giảm nguy cơ tai biến tim mạch ở người bệnh đái tháo đường và có các yếu tố nguy cơ: có vấn đề về mắt, thận, hút thuốc, tăng huyết áp

#### NÊN DÙNG THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO VÀ LIỀU LƯỢNG

##### Cách dùng

Có thể uống thuốc vào bất cứ lúc nào trong ngày, vào bữa ăn hoặc lúc đói.

Bệnh nhân cần có chế độ ăn kiêng hợp lý trước khi tiến hành điều trị với atorvastatin, và nên duy trì chế độ ăn này trong suốt quá trình điều trị bằng atorvastatin

##### Liều lượng

Người bệnh nên thay đổi chế độ ăn uống chuẩn để giảm cholesterol trước khi dùng thuốc và nên tiếp tục chế độ ăn này ngay cả khi đang dùng thuốc.

Liều có thể khác nhau ở từng người.

Liều thông thường là 10 mg/ngày (1 viên INBACID 10). Liều sẽ được bác sĩ điều chỉnh sau mỗi 4 tuần.

Liều tối đa 80 mg/ngày (8 viên INBACID 10).

**Tăng lipid máu (có hay không có tính chất gia đình dị hợp tử) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson typ IIa và IIb):**

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10-20 mg/lần/ngày. Khoảng liều từ 10-80 mg/lần/ngày.

**Tăng cholesterol gia đình dị hợp tử ở trẻ em (10-17 tuổi):**

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg/ngày, liều tối đa là 20 mg/ngày (liều trên 20 mg/ngày chưa được nghiên cứu ở trẻ em từ 10-17 tuổi).

**Tăng cholesterol gia đình đồng hợp tử:**

Liều thông thường từ 10-80 mg/ngày.

**Dự phòng biến cố tim mạch:**

Liều thường là 10 mg/ngày.

**Phối hợp với liệu pháp giảm lipid máu:**

Theo hướng dẫn của bác sĩ.

**Người suy thận, người đang dùng ciclosporin, clarithromycin, itraconazol, hoặc các chất ức chế protease:** Dùng thuốc theo sự hướng dẫn của bác sĩ.

#### KHI NÀO KHÔNG NÊN DÙNG THUỐC NÀY

Bệnh nhân nhạy cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc này.

Người có bệnh gan hoạt động hoặc transaminase huyết thanh tăng dai dẳng không giải thích được.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc sau: Gemfibrozil; các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác; niacin liều cao (> 1 g/ngày); colchicin. Tránh kết hợp atorvastatin với tipranavir + ritonavir hoặc telaprevir (xem *Tương tác thuốc*).

Trẻ em dưới 10 tuổi.

Phụ nữ mang thai, nghi ngờ có thai, phụ nữ đang cho con bú, phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

*Thường gặp, 1/10 > ADR ≥ 1/100*

Nhiễm trùng: Viêm mũi họng.

Miễn dịch: Phản ứng dị ứng.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng đường huyết.

Thần kinh: Nhức đầu.

Hô hấp: Đau thanh quản, chảy máu cam.

Cơ xương khớp: Đau cơ, đau khớp, đau ở chi, co thắt cơ, sưng khớp, đau lưng.

Xét nghiệm: Xét nghiệm gan bất thường, tăng creatin kinase máu.

Tiêu hóa: Táo bón, đầy hơi, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy.

*Ít gặp, 1/100 > ADR ≥ 1/1000*

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết, tăng cân, chán ăn.

Tâm thần: Mất ngủ, gặp ác mộng.

Thần kinh: Choáng váng, dị cảm, mất trí nhớ, giảm cảm giác, loạn vị giác.

Tiêu hóa: Nôn, đau bụng, ợ hơi, viêm tụy.

Gan mật: Viêm gan.

Da: Nổi mề đay, phát ban, ngứa, rụng tóc.

Cơ xương khớp: Đau cổ, mỏi cơ.

Khác: Mệt mỏi, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, sốt.

Xét nghiệm: Xuất hiện bạch cầu trong nước tiểu.

Mắt: Nhìn mờ.

Tai: ù tai.

*Hiếm gặp, 1/1000 > ADR ≥ 1/10000*

Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu.

Thần kinh: Bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Mắt: Hoa mắt.

Gan mật: Ứ mật.

Da: Phù thần kinh, viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng hoại tử da nhiễm độc.

Cơ xương khớp: Bệnh cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, bệnh gân, đôi khi nghiêm trọng hơn có thể đứt gân.

*Rất hiếm gặp, ADR < 1/10000*

Miễn dịch: Sốc phản vệ.

Tai: Mất thính giác.

Gan mật: Suy gan.

Sinh dục: To vú ở nam giới.

*Không rõ tần suất*

Cơ xương khớp: Hoại tử cơ tự miễn trung gian.

Các statin có thể gây một số tác dụng không mong muốn sau:

- Rối loạn sinh dục.

- Trầm cảm.

- Ho kéo dài hoặc khó thở.

Đái tháo đường: Tăng đường huyết, tăng lipid máu, tăng cân, tăng huyết áp. Bác sĩ sẽ kiểm tra khi bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc này.

### **NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG THUỐC NÀY**

Thông báo với bác sĩ tất cả các thuốc mà người bệnh đang dùng hay đã dùng gần đây. Một số thuốc có thể tác động đến hiệu quả của INBACID 10, hoặc cũng có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng hơn, đặc biệt là các thuốc sau:

- Thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin.

- Các thuốc kháng sinh, kháng nấm, như erythromycin, clarithromycin, telithromycin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol, rifampin, acid fusidic.

- Các thuốc điều trị rối loạn lipid khác, như gemfibrozil, các fibrat, colestipol.

- Các thuốc chẹn kênh calci dùng trong đau thắt ngực hoặc tăng huyết áp như amlodipin, diltiazem; thuốc tác động lên nhịp tim như digoxin, verapamil, amiodaron.

- Thuốc điều trị HIV như ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, kết hợp tipranavir/ritonavir.

- Thuốc điều trị viêm gan siêu vi C như telaprevir.

- Một số thuốc tương tác với atorvastatin bao gồm ezetimib (thuốc hạ cholesterol), warfarin (thuốc chống đông), thuốc tránh thai đường uống, stiripentol (thuốc chống động kinh), cimetidin (thuốc điều trị loét dạ dày, ợ nóng), phenazon (thuốc giảm đau), colchicin (thuốc điều trị gout), antacid và boceprevir (thuốc điều trị viêm gan C).

- Các chế phẩm chứa thảo dược St John's.

- Nếu cần dùng acid fusidic để điều trị nhiễm khuẩn, nên tạm ngưng INBACID 10 một thời gian và bắt đầu lại khi bác sĩ yêu cầu. Dùng chung acid fusidic với atorvastatin có thể gây yếu, đau cơ (tiêu cơ vân).

Không nên uống nước bưởi chùm ép khi đang dùng INBACID 10.

Không nên uống rượu khi đang dùng INBACID 10.

### **CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC**

Nếu quên thuốc, chỉ cần uống liều tiếp theo đúng thời điểm. Không dùng hai liều để bù lại liều đã quên.

### **CẦN BẢO QUẢN THUỐC NÀY NHƯ THẾ NÀO**

Đề xa tầm tay trẻ em.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên nhãn.

Bảo quản thuốc ở nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

### **ĐÁU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU**

Không có dữ liệu.

### **CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO**

Trong trường hợp quá liều, người bệnh cần thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ.

### **NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC NÀY**

Thông báo với bác sĩ, dược sĩ hay y tá nếu người bệnh:

- Suy hô hấp nặng.

- Dùng acid fusidic trong vòng 7 ngày trước.

- Tiền sử đột quỵ não.

- Suy thận.

- Cường tuyến giáp.

- Đau cơ không rõ nguyên nhân, lặp lại, tiền sử gia đình có bệnh về cơ.

- Đã từng bị các vấn đề về cơ khi dùng các thuốc điều trị rối loạn lipid máu khác.
- Uống nhiều rượu.
- Tiền sử bệnh gan.
- Trên 70 tuổi.

Nếu người bệnh mắc phải các tình trạng trên, bác sỹ sẽ kiểm tra các xét nghiệm máu trước và trong khi điều trị với INBACID 10. Ngoài ra, bác sỹ cũng sẽ giám sát người bệnh đái tháo đường hay có nguy cơ cao đái tháo đường (đường huyết cao, lipid máu cao, thừa cân, tăng huyết áp).

Sản phẩm có chứa lactose. Người bệnh có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn chuyển hóa glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

#### **Trường hợp có thai**

Không sử dụng atorvastatin cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai. Atorvastatin được dùng cho phụ nữ tuổi sinh đẻ chỉ khi những bệnh nhân này không có thai và được cung cấp thông tin về nguy cơ đối với bào thai.

#### **Trường hợp cho con bú**

Không sử dụng atorvastatin ở người cho con bú.

#### **Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc**

Khi lái xe hoặc vận hành máy nên lưu ý rằng chóng mặt có thể xảy ra trong thời gian điều trị.

#### **KHI NÀO CẦN THAM VẤN BÁC SỸ, DƯỢC SỸ**

Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với bất kỳ thuốc nào.

Người bệnh sử dụng thuốc khác khi đang điều trị.

Người 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, cao tuổi (> 70 tuổi).

Trẻ em.

Phụ nữ mang thai hoặc có kế hoạch mang thai.

Phụ nữ cho con bú.

**Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.**

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

Sản xuất tại:



TRÁCH NHIỆM TRON VEN

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI**

**(SaViphsam J.S.C)**

Lô Z.01-02-03a Khu công nghiệp trong Khu chế xuất

Tân Thuận, P. Tân Thuận Đông, quận 7, TP.HCM

Điện thoại: (84.8) 37700142-143-144

Fax: (84.8) 37700145

**NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI**

**NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:**

## **B. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁNH BỘ Y TẾ**

### **DƯỢC LỰC HỌC**

Atorvastatin, thuốc hạ lipid máu tổng hợp, là chất ức chế cạnh tranh enzyme khử 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA reductase). Enzyme này xúc tác phản ứng chuyển HMG-CoA thành mevalonat trong quá trình tổng hợp cholesterol, do đó làm giảm tổng hợp cholesterol trong gan và làm giảm nồng độ cholesterol trong tế bào. Điều này làm tăng các thụ thể LDL-C (Low Density Lipoprotein - Cholesterol) trên màng tế bào gan, từ đó làm tăng thanh thải LDL-C ra khỏi tuần hoàn.

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C và VLDL-C (Very Low Density Lipoprotein - Cholesterol) trong huyết tương. Thuốc cũng có khuynh hướng làm giảm nồng độ triglycerid và làm tăng HLD-C (High Density Lipoprotein - Cholesterol) trong huyết tương.

Ngoài ra, atorvastatin còn có một số tác dụng khác như: làm chậm quá trình tiến triển và/hoặc làm thoái lui xơ vữa động mạch vành và/hoặc động mạch cảnh; làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp và tăng cholesterol huyết tiên phát; hoạt tính chống viêm ở người tăng cholesterol huyết, kèm hoặc không kèm bệnh động mạch vành; có thể làm tăng mật độ xương. Tác dụng điều hòa lipid máu tương quan với liều lượng hơn là với nồng độ thuốc trong huyết tương.

### **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 có sinh khả dụng 95-99% so với dạng dung dịch. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 14% và sinh khả dụng toàn thân của hoạt động ức chế enzyme khử HMG-CoA khoảng 30%. Tính khả dụng toàn thân thấp là do sự thanh lọc ở niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc chuyển hóa lần đầu ở gan. Mặc dù thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu khoảng 25% khi được đánh giá bởi nồng độ tối đa (Cmax) và khoảng 9% khi được đánh giá bởi diện tích dưới đường cong (AUC: Area Under Curve), 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 (xem *Liều lượng và Cách dùng*).

#### **Phân bố**

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin khoảng 381 lít. Trên 98% atorvastatin được gắn kết với protein huyết tương. Tỉ lệ hồng cầu huyết tương xấp



xi 0,25 cho thấy sự thấm thuốc vào tế bào hồng cầu thấp.

#### **Chuyển hóa**

Atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu thành dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm oxyd hóa tại vị trí beta. *In vitro*, sự ức chế enzym 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 enzym khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. *In vitro*, các nghiên cứu cho thấy tầm quan trọng của sự chuyển hóa atorvastatin bởi cytochrom P450 3A4 ở gan, phù hợp với nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng lên ở người sau khi dùng đồng thời với *erythromycin*, một chất ức chế đã được biết đến của isozym này (xem *Thận trọng và Tương tác thuốc*). Ở súc vật, chất chuyển hóa ortho-hydroxy sẽ trải qua thêm quá trình glucuronid hóa.

#### **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 thải trong huyết tương trung bình của atorvastatin ở người khoảng 14 giờ, nhưng một nửa thời gian của hoạt động ức chế enzym 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.

#### **Những nhóm bệnh nhân đặc biệt**

**Người lớn tuổi:** Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở những người lớn tuổi, khỏe mạnh (< 65 tuổi) cao hơn so với người trẻ (khoảng 40% đối với Cmax và 30% đối với AUC). Hiệu quả điều trị có thể so sánh với hiệu quả ở những bệnh nhân trẻ hơn được dùng với cùng một liều atorvastatin.

**Trẻ em:** Trong nghiên cứu 8 tuần Tanner stage  $\geq 2$  ở trẻ em (từ 6-17 tuổi) tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử có LDL-C  $\geq 4$  mmol/l được điều trị bằng atorvastatin 10 hay 20 mg/lần/ngày cho thấy trọng lượng cơ thể có ảnh hưởng rất lớn đối với các chỉ số được động học của atorvastatin ở trẻ em. Độ thanh thải của atorvastatin ở trẻ em tương tự đối với ở người lớn sau khi hiệu chuẩn theo trọng lượng. Sự giảm LDL-C và cholesterol toàn phần đã được quan sát thấy tương ứng với sự tăng AUC của atorvastatin và ortho-hydroxyatorvastatin.

**Giới tính:** Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở phụ nữ khác với ở nam giới (cao hơn khoảng 20% đối với Cmax và thấp hơn khoảng 10% đối với AUC). Tuy nhiên, không có sự khác biệt rõ rệt trên lâm sàng về hiệu quả điều trị trên lipid máu giữa nam và nữ.

**Suy thận:** Bệnh lý thận không ảnh hưởng lên nồng độ thuốc trong huyết tương hay hiệu quả điều trị của

atorvastatin. Vì vậy, không cần thiết điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy thận (xem *Liều lượng và Cách dùng*).

**Thâm tách máu:** Mặc dù các nghiên cứu chưa được thực hiện ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối nhưng thâm tách máu không có hy vọng là sẽ làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin do thuốc được gắn kết mạnh với protein huyết tương.

**Suy gan:** Nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng đáng kể ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính do rượu, khoảng 16 lần đối với Cmax và 11 lần đối với AUC (xem *Chống chỉ định*).

**Đa hình gen SLC1B1:** Các chất ức chế HMG-CoA reductase được vận chuyển vào gan nhờ protein vận chuyển OATP1B1. Ở người bệnh có gen đa hình SLCO1B1 có nguy cơ tăng nồng độ atorvastatin, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Đa hình gen mã hóa OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) có liên quan đến việc tăng AUC gấp 2,4 lần so với người không có kiểu gen này (c. 521TT). Giảm hấp thu ở gan do di truyền cũng có thể xảy ra ở những người bệnh này. Hậu quả gây ra chưa được biết rõ.

#### **CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ**

##### **Tăng lipid máu**

- Atorvastatin được chỉ định như thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn uống để giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C, apo B và triglycerid và tăng HDL-C ở các bệnh nhân tăng cholesterol máu tiên phát (có hay không có tính chất gia đình dị hợp tử) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson typ IIa và IIb).
- Hỗ trợ cho chế độ ăn uống trong điều trị tăng triglycerid huyết (Fredrickson typ IV).
- Điều trị rối loạn betalipoprotein máu tiên phát (Fredrickson typ III) không đáp ứng với chế độ ăn uống.
- Giảm cholesterol toàn phần và LDL-C ở người lớn tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử như một thuốc hỗ trợ cho các phương pháp hạ lipid máu khác (như lọc LDL) hoặc khi các biện pháp điều trị khác không thực hiện được.
- Hỗ trợ cho chế độ ăn uống để giảm cholesterol toàn phần, LDL-C và apo B ở trẻ em từ 10-17 tuổi tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử nếu sau khi thực hiện thay đổi chế độ ăn uống vẫn còn các đặc điểm sau:
  - + LDL-C  $\geq 190$  mg/dl
  - + LDL-C  $\geq 160$  mg/dl và:
    - Tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm.
    - Có từ 2 yếu tố nguy cơ tim mạch trở lên.
- Atorvastatin chưa được nghiên cứu trong trường hợp bất thường lipoprotein do tăng chylomicrons (Fredrickson typ I và IV).

##### **Dự phòng biến cố tim mạch**

- Ở người tăng cholesterol máu chưa có biểu hiện lâm sàng rõ rệt về bệnh mạch vành nhưng có nhiều

yếu tố nguy cơ như tuổi, hút thuốc lá, tăng huyết áp, LDL-C thấp hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh mạch vành sớm, thuốc được chỉ định nhằm:

- Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim.
- Giảm nguy cơ đột quy tim mạch.
- Giảm nguy cơ làm thủ thuật tái tạo mạch vành và nguy cơ đau thắt ngực.
- Ở người đái tháo đường typ II không có các biểu hiện bệnh tim mạch vành, nhưng có các nguy cơ của bệnh tim mạch vành như bệnh vữa mạch, albumin niệu, hút thuốc hoặc tăng huyết áp, thuốc được chỉ định nhằm:
  - Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim.
  - Giảm nguy cơ đột quy tim mạch.
- Ở người tăng cholesterol huyết đã từng xảy ra các biến cố tim mạch, thuốc được chỉ định nhằm:
  - Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim.
  - Giảm nguy cơ đột quy tim mạch.
  - Giảm nguy cơ tiến hành thủ thuật tái tạo mạch vành.
  - Giảm nguy cơ nằm viện do suy tim sung huyết.
  - Giảm nguy cơ đau thắt ngực.

## LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

### Cách dùng

Có thể uống vào bất cứ lúc nào trong ngày, vào bữa ăn hoặc lúc đói.

Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó, nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 04 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc.

Bệnh nhân cần có chế độ ăn kiêng hợp lý trước khi tiến hành điều trị với atorvastatin, và nên duy trì chế độ ăn này trong suốt quá trình điều trị bằng atorvastatin.

### Liều lượng

#### Người lớn

Người bệnh nên được thay đổi chế độ ăn uống chuẩn để giảm cholesterol trước khi dùng thuốc và nên tiếp tục chế độ ăn này ngay cả khi đang dùng thuốc.

Liều nên được cá thể hóa dựa vào mức LDL-C, mục tiêu điều trị và đáp ứng của người bệnh.

Liều thông thường là 10 mg/ngày. Liều nên được điều chỉnh sau mỗi 4 tuần. Liều tối đa 80 mg/ngày.

**Tăng lipid máu (có hay không có tính chất gia đình dị hợp tử) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson typ IIa và IIb):**

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10-20 mg/lần/ngày. Những bệnh nhân phải giảm nhiều LDL-C (hơn 45%) có thể bắt đầu với liều 40 mg/lần/ngày. Khoảng liều từ 10-80 mg/lần/ngày. Liều khởi đầu và liều duy trì nên được cá thể hóa dựa theo mục tiêu điều trị và đáp ứng của từng người (theo Hướng dẫn điều trị của NCEP: *National Cholesterol Education Program*).

Sau khi bắt đầu điều trị hay sau mỗi lần điều chỉnh liều, nên kiểm tra lại nồng độ lipid trong vòng 2-4 tuần để điều chỉnh liều cho phù hợp.

**Tăng cholesterol gia đình dị hợp tử ở trẻ em (10-17 tuổi):**

Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg/ngày, liều tối đa là 20 mg/ngày (liều trên 20 mg/ngày chưa được nghiên cứu ở trẻ em từ 10-17 tuổi). Liều cần được cá thể hóa dựa theo mục tiêu điều trị (theo Hướng dẫn điều trị của NCEP). Nên đánh giá lại sau mỗi 4 tuần.

**Tăng cholesterol gia đình đồng hợp tử:**

Liều thông thường từ 10-80 mg/ngày. Nên dùng INBACID 10 như là biện pháp hỗ trợ cho các phương pháp hạ lipid máu khác (như lọc LDL) hoặc nếu không còn phương pháp điều trị nào khác thích hợp.

**Dự phòng biến cố tim mạch:**

Theo các thử nghiệm dự phòng tiên phát, liều thường là 10 mg/ngày. Có thể cần dùng liều cao hơn để đạt mức LDL-C mục tiêu theo các hướng dẫn hiện nay.

**Phối hợp với liệu pháp giảm lipid máu:**

Có thể phối hợp với acid mật resin. Kết hợp các chất ức chế HMG-CoA (statin) với fibrat có thể được sử dụng nhưng cần thận trọng.

**Người suy thận:**

Bệnh thận không làm ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương và tác dụng giảm LDL-C của atorvastatin, do vậy không cần điều chỉnh liều đối với người suy giảm chức năng thận.

**Người đang dùng ciclosporin, clarithromycin, itraconazol, hoặc các chất ức chế protease:**

- Người bệnh đang dùng ciclosporin hay chất ức chế HIV protease (tipranavir + ritonavir) hoặc chất ức chế protease virus viêm gan C (telaprevir) thì không nên dùng INBACID 10.
- Thận trọng khi dùng INBACID 10 ở bệnh nhân HIV đang dùng lopinavir + ritonavir và nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả.
- Người bệnh đang dùng clarithromycin, itraconazol hoặc bệnh nhân HIV đang dùng kết hợp saquinavir + ritonavir, darunavir + ritonavir, fosamprenavir hay prosamprenavir + ritonavir; liều của INBACID 10 không nên vượt quá 20 mg/ngày và cũng nên đánh giá lâm sàng thích hợp để tìm ra liều thấp nhất có hiệu quả.
- Bệnh nhân HIV đang dùng nelfinavir hoặc thuốc ức chế protease điều trị viêm gan siêu vi C boceprevir: Liều INBACID 10 không nên vượt quá 40 mg/ngày, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc này.
- Người có bệnh gan hoạt động hoặc transaminase huyết thanh tăng dai dẳng không giải thích được.
- Những bệnh nhân mang thai, cho con bú, những bệnh nhân nghi ngờ có thai.

ÔNG  
Ở PH  
JC P  
SAV  
TP. H

- Tránh dùng đồng thời với các thuốc sau: Gemfibrozil; các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác; niacin liều cao (> 1g/ngày); colchicin. Tránh kết hợp atorvastatin với tipranavir + ritonavir hoặc telaprevir (xem *Tương tác thuốc*).
- Trẻ em dưới 10 tuổi.
- Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Trước và trong khi dùng atorvastatin, nên cố gắng kiểm soát tăng cholesterol máu bằng chế độ ăn thích hợp, tập thể dục, giảm cân ở bệnh nhân béo phì và điều trị những bệnh có thể là nguyên nhân của tăng lipid.

Atorvastatin có thể gây ra tăng creatinin phosphokinase và transaminase.

Tránh dùng thuốc chung với nước quả bưởi vì ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ thuốc.

**Chức năng gan:** Cũng như những thuốc làm hạ lipid máu cùng nhóm, sự tăng vừa phải (>3 lần giới hạn trên của mức bình thường) của transaminase huyết thanh có thể thấy khi điều trị với atorvastatin. Khi ngưng thuốc, transaminase sẽ trở về mức trước khi điều trị. Cần làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó (như có biểu hiện gợi ý có tổn thương gan). Nên dùng thận trọng ở bệnh nhân uống rượu và/hoặc có tiền sử bệnh lý gan. Bệnh gan đang tiến triển hoặc tăng transaminase dai dẳng không giải thích được là những chống chỉ định đối với việc sử dụng atorvastatin (xem *Chống chỉ định*).

**Hệ cơ xương:** Tiêu cơ vân kèm theo suy thận cấp thứ phát và myoglobin niệu đã được báo cáo (hiếm gặp) khi dùng atorvastatin và các thuốc khác cùng nhóm. Tiền sử bệnh thận là một yếu tố nguy cơ gây tiêu cơ vân. Cần chú ý theo dõi tác dụng phụ trên cơ ở những bệnh nhân này.

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 atorvastatin, 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 làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

- Phải ngưng sử dụng atorvastatin nếu nồng độ CK tăng cao hoặc nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh cơ. Nếu đau cơ mà không tăng hoặc tăng vừa phải CK huyết thanh (3-10 lần) giới hạn cao của bình thường) phải giám sát người bệnh hàng tuần cho tới khi triệu chứng đỡ, nếu xấu đi, phải ngừng thuốc.

Điều trị atorvastatin nên tạm thời giảm liều hoặc ngưng điều trị ở nhóm 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 suy thận cấp do tiêu cơ vân phát triển thành suy thận thứ phát sau tiểu myoglobin kích 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, cơ giết không kiểm soát).

Nguy cơ của bệnh cơ trong quá trình điều trị atorvastatin sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với, gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin, hay các thuốc kháng nấm nhóm azol.

Thận trọng khi dùng các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) vì có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

**Nội tiết:** Tăng HbA1c và đường huyết đói đã được báo cáo với các chất ức chế HMG-CoA, bao gồm atorvastatin.

Statin gây ảnh hưởng đến tổng hợp cholesterol và theo lý thuyết có thể làm giảm sản xuất steroid ở tuyến thượng thận. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy atorvastatin không ảnh hưởng đến nồng độ cortisol nền trong cơ thể và dự trữ ở tuyến thượng thận. Tác dụng của atorvastatin lên khả năng sinh sản của nam giới chưa được nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân thích hợp. Các ảnh hưởng lên trục tuyến yên-sinh dục ở nữ cũng chưa được đánh giá. Thận trọng khi dùng statin đồng thời với các thuốc gây giảm hoạt động tiết hormon steroid nội sinh như ketoconazol, spironolacton và cimetidin.

**Đái tháo đường:** Một số bằng chứng cho thấy statin làm tăng đường huyết ở một số người bệnh, gây tăng nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường trong tương lai. Tuy nhiên, không nên ngưng statin vì lợi ích làm giảm nguy cơ tim mạch do statin mang lại là lớn hơn nguy cơ gây tăng đường huyết. Người bệnh có nguy cơ cao (đường huyết đói 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, cao huyết áp, tăng triglycerid) nên được giám sát lâm sàng và cận lâm sàng chặt chẽ.

**Độc tính trên thần kinh trung ương:** Xuất huyết não đã được quan sát thấy ở một cá thể chó cái được điều trị trong 3 tháng với liều 120 mg/kg/ngày. Liều 120 mg/kg/ngày gây tăng AUC khoảng 16 lần so với liều

80 mg/ngày ở người. Xuất huyết não và thoái hóa thần kinh thị giác đã được quan sát thấy ở cá thể chó cái khác trong tình trạng hấp hối sau 11 tuần điều trị với liều tăng dần đến 280 mg/kg/ngày. Trong một nghiên cứu kéo dài 2 năm, đã quan sát thấy xuất hiện co giật ở 2 cá thể chó đực. Không thấy bất kỳ tổn thương thần kinh nào ở chuột khi điều trị trong vòng 2 năm với liều lên đến 400 mg/kg/ngày.

**Dự phòng đột quỵ bằng cách giảm mạnh nồng độ cholesterol (SPARCL: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels):** Trong các phân tích sau thực nghiệm liên quan đến đột quỵ ở người bệnh không có bệnh mạch vành bị đột quỵ gần đây hoặc có thiếu máu não thoáng qua, người sử dụng atorvastatin 80 mg có tỷ lệ đột quỵ xuất huyết cao hơn, so với giả dược. Nguy cơ gia tăng ở người có tiền sử đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu lồi khuyết. Đối với người bệnh có tiền sử đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu lồi khuyết thì lợi ích và nguy cơ của việc dùng atorvastatin 80 mg vẫn chưa được đánh giá chắc chắn và nên cân nhắc nguy cơ gây đột quỵ xuất huyết khi bắt đầu điều trị.

**Bệnh phổi mô kẽ:** Đã được báo cáo ở một số statin, đặc biệt là khi sử dụng kéo dài. Các triệu chứng bao gồm: khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ người bệnh phát triển bệnh phổi mô kẽ, nên ngừng thuốc ngay.

**Tá dược:** Sản phẩm có chứa lactose. Người bệnh có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn chuyển hóa glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

#### **Trường hợp có thai**

Atorvastatin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể cả nhiều chất khác có hoạt tính sinh học từ cholesterol, nên thuốc có thể gây hại cho thai nhi. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai. Atorvastatin được dùng cho phụ nữ tuổi sinh đẻ chỉ khi những bệnh nhân này không có thai và được cung cấp thông tin về nguy cơ đối với bào thai.

#### **Trường hợp cho con bú**

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, nên chống chỉ định sử dụng atorvastatin ở người cho con bú (xem *Chống chỉ định*).

#### **Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc**

Các nghiên cứu để xác định ảnh hưởng của atorvastatin trên khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được thực hiện.

Khi lái xe hoặc vận hành máy nên lưu ý rằng chóng mặt có thể xảy ra trong thời gian điều trị.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

**Ảnh hưởng của các thuốc khác đến atorvastatin:**

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 và là một cơ chất của các protein vận chuyển. Việc dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP 3A4 hoặc protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin và làm tăng nguy cơ bệnh cơ. Nguy cơ cũng tăng khi dùng atorvastatin đồng thời với các thuốc khác có khả năng gây bệnh cơ như các dẫn chất của acid fibric và ezetimib.

#### **Chất ức chế CYP3A4**

Các chất ức chế mạnh CYP3A4 gây tăng nồng độ atorvastatin rõ rệt. Nên tránh phối hợp các chất ức chế mạnh CYP3A4 (như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và các chất ức chế HIV protease như ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir,...). Trong trường hợp bắt buộc dùng kết hợp này thì nên xem xét liều khởi đầu, liều tối đa thích hợp và theo dõi người bệnh chặt chẽ.

Các chất ức chế vừa CYP3A4 (erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ huyết tương của atorvastatin. Nguy cơ bệnh cơ tăng đã được quan sát thấy khi sử dụng kết hợp erythromycin và statin. Nghiên cứu đánh giá tương tác của amiodaron hay verapamil trên atorvastatin chưa được thực hiện. Amiodaron và verapamil đều được biết là ức chế CYP3A4 và việc dùng chung với atorvastatin có thể gây tăng nồng độ atorvastatin. Vì vậy, cần xem xét dùng liều atorvastatin thấp hơn và nên theo dõi người bệnh chặt chẽ khi dùng kết hợp với các chất ức chế CYP3A4. Nên theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu dùng hoặc sau mỗi lần điều chỉnh liều các chất ức chế.

#### **Chất cảm ứng CYP3A4**

Dùng kết hợp atorvastatin với các chất cảm ứng CYP3A4 (như 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 P450 3A và ức chế protein vận chuyển hấp thu ở gan OATP1B1), việc dùng chung atorvastatin và rifampin được khuyến khích, vì kéo dài thời gian uống atorvastatin sau khi uống rifampin gây giảm nồng độ atorvastatin. Tuy nhiên, chưa biết rõ ảnh hưởng của rifampin lên nồng độ của atorvastatin trong tế bào gan, vì vậy, nếu phải dùng chung, người bệnh cần được theo dõi cẩn thận về hiệu quả của thuốc.

#### **Chất ức chế protein vận chuyển**

Chất ức chế protein vận chuyển (như ciclosporin) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin. Chưa biết rõ ảnh hưởng của chất ức chế protein vận chuyển hấp thu ở gan lên nồng độ của atorvastatin trong tế bào gan. Nếu phải dùng chung, nên giảm liều và theo dõi người bệnh cẩn thận.

#### **Gemfibrozil/ dẫn chất acid fibric**

Việc dùng đơn độc các fibrat có liên quan đến các tác dụng phụ trên cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Nguy cơ tăng



*(Handwritten signature)*



khi dùng chung với atorvastatin. Nếu phải dùng kết hợp này, nên dùng liều atorvastatin thấp nhất có hiệu quả và cần theo dõi người bệnh thích hợp.

#### *Ezetimib*

Ezetimib cũng gây nên các tác dụng phụ trên cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Do đó, nguy cơ tác dụng phụ trên cơ sẽ tăng khi dùng kết hợp ezetimib với atorvastatin. Nên theo dõi người bệnh thích hợp.

#### *Colestipol*

Khi dùng chung với colestipol, nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó đều giảm xuống. Tuy nhiên, khi dùng kết hợp này, tác dụng hạ lipid huyết tăng lên so với khi sử dụng từng thuốc đơn độc.

#### *Cholestyramin*

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương giảm (khoảng 25%) khi dùng cholestyramin cùng với atorvastatin. 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.

#### *Acid fusidic*

Nguy cơ bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng chung acid fusidic với statin. Cơ chế của tương tác này chưa được làm rõ. Đã có báo cáo các trường hợp tiêu cơ vân (một số tử vong) khi sử dụng kết hợp này. Nên ngừng atorvastatin trong suốt quá trình điều trị với acid fusidic.

#### *Colchicin*

Mặc dù tương tác thuốc giữa atorvastatin và colchicin chưa được nghiên cứu nhưng đã có báo cáo một số ca tổn thương cơ khi dùng kết hợp này. Do đó, cần thận trọng khi chỉ định cho người bệnh dùng kết hợp này.

#### *Antacid*

Dùng đồng thời atorvastatin với 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.

#### *Nước quả bưởi chùm*

Dùng nước bưởi ép (có nhiều thành phần ức chế CYP 3A4) với atorvastatin có thể làm tăng nồng độ thuốc trong máu.

#### *Niacin*

Nguy cơ tác dụng phụ trên cơ có thể tăng khi dùng kết hợp atorvastatin với niacin, nên xem xét giảm liều atorvastatin trong trường hợp này.

#### **Ảnh hưởng của atorvastatin lên các thuốc khác**

##### *Digoxin*

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

##### *Các thuốc tránh thai đường uống:*

Dùng đồng thời với thuốc viên tránh thai đường uống có chứa norethindron và ethinyl estradiol làm tăng AUC của norethindron và của ethinyl estradiol gần

20%. Khi lựa chọn thuốc viên tránh thai cho phụ nữ đang dùng atorvastatin nên cân nhắc đến điều này.

#### *Warfarin*

Trong nghiên cứu lâm sàng ở người bệnh dùng liệu pháp warfarin lâu dài, việc dùng kết hợp atorvastatin 80 mg hàng ngày với warfarin làm giảm PT (prothrombin time) khoảng 1,7 giây trong suốt 4 ngày đầu và trở về bình thường sau 15 ngày điều trị với atorvastatin. Mặc dù rất hiếm có báo cáo về tương tác thuốc với thuốc chống đông, PT cũng nên được kiểm tra trước khi dùng atorvastatin ở người bệnh đang dùng thuốc chống đông và nên thường xuyên theo dõi trong suốt giai đoạn đầu của quá trình điều trị để đảm bảo không có sự thay đổi lớn trong PT. Khi PT đã ổn định, người bệnh dùng thuốc chống đông được khuyến cáo theo dõi PT định kỳ. Nếu thay đổi liều hoặc ngưng atorvastatin, cần lặp lại quá trình này. Atorvastatin được biết không liên quan đến chảy máu hay thay đổi PT ở người không dùng thuốc chống đông.

#### *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.

#### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

##### *Thường gặp, 1/10 > ADR ≥ 1/100*

Nhiễm trùng: Viêm mũi họng.

Miễn dịch: Phản ứng dị ứng.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng đường huyết.

Thần kinh: Nhức đầu.

Hô hấp: Đau thanh quản, chảy máu cam.

Cơ xương khớp: Đau cơ, đau khớp, đau ở chi, co thắt cơ, sưng khớp, đau lưng.

Xét nghiệm: Xét nghiệm gan bất thường, tăng creatin kinase máu.

Tiêu hóa: Táo bón, đầy hơi, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy.

##### *Ít gặp, 1/100 > ADR ≥ 1/1000*

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết, tăng cân, chán ăn.

Tâm thần: Mất ngủ, gặp ác mộng.

Thần kinh: Choáng váng, dị cảm, mất trí nhớ, giảm cảm giác, loạn vị giác.

Tiêu hóa: Nôn, đau bụng, ợ hơi, viêm tụy.

Gan mật: Viêm gan.

Da: Nổi mề đay, phát ban, ngứa, rụng tóc.

Cơ xương khớp: Đau cổ, mỏi cơ.

Khác: Mệt mỏi, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, sốt.

Xét nghiệm: Xuất hiện bạch cầu trong nước tiểu.

Mắt: Nhìn mờ.

Tai: ù tai.

##### *Hiếm gặp, 1/1000 > ADR ≥ 1/10000*

Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu.

Thần kinh: Bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Mắt: Hoa mắt.

Gan mật: Ứ mật.

Da: Phù thần kinh, viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng hoại tử da nhiễm độc.

Cơ xương khớp: Bệnh cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, bệnh gân, đôi khi nghiêm trọng hơn có thể đứt gân.

*Rất hiếm gặp, ADR < 1/10000*

Miễn dịch: Sốc phản vệ.

Tai: Mất thính giác.

Gan mật: Suy gan.

Sinh dục: To vú ở nam giới.

*Không rõ tần suất*

Cơ xương khớp: Hoại tử cơ tự miễn trung gian.

Các statin có thể gây một số tác dụng không mong muốn sau:

- Rối loạn sinh dục.
- Trầm cảm.
- Viêm phổi kẽ, đặc biệt là khi điều trị lâu dài.
- Đái tháo đường: Tần suất phụ thuộc vào sự có hay không có các yếu tố nguy cơ (đường huyết đói  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH 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 làm các test đánh giá chức năng và theo dõi nồng độ CK huyết thanh khi quá liều. Do thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương, không hy vọng là sẽ làm tăng thanh thải atorvastatin đáng kể bằng cách thẩm tách máu.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 19 tháng 9 năm 2017

**KT. Tổng Giám Đốc**

**Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)**



**ĐS. Nguyễn Hữu Minh**



**TU CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG**  
*Nguyễn Thị Thu Thủy*

