

129/9k

Composition Each film-coated tablet contains: Atorvastatin 10 mg.
Excipients, q.s., contains also lactose monohydrate.
Indications, Contra-indications, Usage see the package leaflet
Oral use. Read the package leaflet carefully before use.
Keep out of the sight and reach of children.
Store below 30°C, protect from moisture
Reg. No.

Rx - Prescription Drug

Atrox 10

Atorvastatin
10 mg, film-coated tablets

3 blisters x 10 film-coated tablets

BIOFARM®

EAN code

Pharmacode

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 05/9/2016

Nhãn phụ

Rx - Prescription Drug

Atrox 10

Atorvastatin
10 mg, film-coated tablets

Manufacturer:
BIOFARM Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań, Poland

BIOFARM®

Lot:
MFG:
EXP:

XXXXXX
mm/yyyy
mm/yyyy

Pharmacode

Kích thước thực: 63 x 26 x 110 [mm]



Nhãn ví

mm/yyyy	EXP:	↔	↔	Lot:	↔	↔	XXXXXX
Atrox 10	Atorvastatin	10 mg	film-coated tablets	BIOFARM® - Poland	Atrox 10	Atorvastatin	10 mg
Atrox 10	Atorvastatin	10 mg	film-coated tablets	BIOFARM® - Poland	Atrox 10	Atorvastatin	10 mg
Atrox 10	Atorvastatin	10 mg	film-coated tablets	BIOFARM® - Poland	Atrox 10	Atorvastatin	10 mg
Atrox 10	Atorvastatin	10 mg	film-coated tablets	BIOFARM® - Poland	Atrox 10	Atorvastatin	10 mg
Atrox 10	Atorvastatin	10 mg	film-coated tablets	BIOFARM® - Poland	Atrox 10	Atorvastatin	10 mg

Nhãn phụ

Rx - Thuốc bán theo đơn.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Tên thuốc: **Atrox 10**
Thành phần: Atorvastatin 10 mg
Dạng bào chế: Viên nén bao phim.
Đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.
Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm.
Để xa tầm tay trẻ em!
Nhà sản xuất: BIOFARM Sp. z o.o - Ba Lan.
Nhà nhập khẩu:
Số ĐK:
Số lô SX: XXXXXX; NSX: dd/mm/yyyy; HD: dd/mm/yyyy
"Chỉ định, Chống chỉ định, Cách dùng và các thông tin khác xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo."

Kích thước thực: 105 x 59,2 [mm]



*Thuốc bán theo đơn.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.*

ATROX 10

Atorvastatin 10 mg – Viên nén bao phim

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim Atrox 10 chứa:

Hoạt chất: Atorvastatin calci 10,34 mg tương đương atorvastatin 10 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, calci carbonat, lactose monohydrat, croscarmellose natri, hydroxypropylcellulose, polysorbat 80, magnesi stearat, hypromellose, talc, titan dioxyd (E171), macrogol 6000.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm tác dụng điều trị: Nhóm hạ lipid máu, chất ức chế HMG-CoA-reductase.

Atorvastatin là chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc enzym khử HMG-CoA, ức chế quá trình chuyển 3-hydroxy-3-methylglytaryl coenzym A thành mevalonat, một tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp thành lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và phóng thích vào huyết tương để đưa đến mô ngoại biên. Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) được tạo thành từ VLDL và được thoái hóa chủ yếu 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 hấp thụ và thoái hóa LDL.

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

Trong một nghiên cứu đáp ứng điều trị theo liều, atorvastatin (10-80 mg) làm giảm cholesterol toàn phần (30-46%), giảm LDL-C (41-62%), giảm apolipoprotein B (34-50%), và giảm triglycerid (14-33%), làm gia tăng HDL và apolipoprotein A với một tỷ lệ thay đổi. Những kết quả này không đổi ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, những thể tăng cholesterol máu không có tính gia đình, tăng lipid máu phối hợp, bao gồm những bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Giảm lượng cholesterol tổng, LDL-C và apolipoprotein B được chứng minh là làm giảm nguy cơ biến chứng tim mạch và tử vong do tim mạch.

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. Sau khi uống, atorvastatin dạng viên nén bao phim có sinh khả dụng bằng 95 - 99% so với dạng dung dịch uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 12% và sinh khả dụng toàn thân của tác dụng ức chế enzym khử HMG-CoA là khoảng 30%. Tính khả dụng toàn thân thấp là do sự thanh lọc ở niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc chuyển hóa bước một ở gan.

Phân bố

Thể tích phân phối trung bình của atorvastatin khoảng 381 lít. Trên 98% atorvastatin liên kết với protein huyết tương.

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 bởi cytochrom P450 3A4 ở gan. Ngoài các con đường khác, những sản phẩm này sẽ được chuyển hóa thêm qua con đường glucuronid hóa. Trên *in vitro*, hoạt tính ức chế enzym khử HMG-CoA của các chất chuyển hóa hydroxyl hóa tại vị trí ortho- và para tương đương với atorvastatin. Khoảng 70% hoạt động ức chế enzym khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thải trừ

Atorvastatin 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 một thời gian bán hủy của hoạt động ức chế men khử HMG-CoA là 20-30 giờ do có sự đóng góp của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở những người lớn tuổi, khỏe mạnh cao hơn so với người trẻ. Hiệu quả điều trị đã được so sánh với hiệu quả ở những bệnh nhân trẻ tuổi được dùng atorvastatin.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu nhãn mở trong 8 tuần, các bệnh nhi (tuổi từ 6-17) được chia làm hai nhóm: Tanner Stage 1 (N=15) và Tanner Stage ≥ 2 (N=24) bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử và có mức LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L được điều trị tương ứng với atorvastatin 5 hoặc 10 mg/ngày viên nhai hoặc với 10 hoặc 20 mg/ngày viên nén bao phim. Trọng lượng cơ thể là tham số đáng kể duy nhất trong nhóm dùng atorvastatin kiểu mô hình PK.

Độ thanh thải biểu kiến của atorvastatin của bệnh nhi là tương đương với người trưởng thành khi tính theo tỷ lệ cân nặng cơ thể. Sự giảm đồng đều LDL-C và TC đã được quan sát thấy trên mức độ phơi nhiễm với atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin.

Giới tính

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó trong huyết tương ở phụ nữ khác với ở nam giới (cao hơn khoảng 20% đối với C_{max} 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 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.

Suy gan

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng đáng kể ở bệnh nhân có bệnh gan mãn tính do rượu (thang Child-plug B) khoảng 16 lần đối với C_{max} và 11 lần đối với AUC

Đa hình SLO1B1:

Sự hấp thụ vào gan của tất cả các chất ức chế HMG-CoA reductase bao gồm cả atorvastatin đều liên quan tới chất vận chuyển OATP1B1. Ở những bệnh nhân bị đa hình SLO1B1, nguy cơ tăng tiếp xúc với atorvastatin tăng lên có thể dẫn tới tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Đa hình trong gen mã hóa OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) có liên quan tới việc tăng AUC atorvastatin 2,4 lần so với những bệnh nhân không bị biến đổi genotype (c.521TT). Sự giảm hấp thụ atorvastatin vào gan có tính chất kiểu gen cũng có thể gặp ở những bệnh nhân này. Hệ quả có thể xảy ra do ảnh hưởng này chưa rõ.

CHỈ ĐỊNH

Tăng cholesterol máu

Atrox 10 được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn để làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B và triglycerid ở bệnh nhân trưởng thành, thanh thiếu niên và trẻ em trên 10 tuổi hoặc người già có mắc:

- Tăng cholesterol máu nguyên phát (tuýp IIa theo thang phân loại Fredrickson)
- Tăng lipid máu hỗn hợp (trùng ứng tuýp IIa và IIb theo thang phân loại Fredrickson)
- Tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử

mà các phương pháp không dùng thuốc (ăn kiêng, hoạt động thể chất, giảm cân) không có đáp ứng đầy đủ.

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 phương pháp điều trị hạ lipid khác (ví dụ: lọc LDL huyết tương, cholestyramin) hoặc là khi các biện pháp điều trị khác không thực hiện được.

Phòng ngừa các bệnh về tim mạch

Atorvastatin 10 được chỉ định như một thuốc hỗ trợ để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác nhằm phòng ngừa các biến chứng về tim mạch ở bệnh nhân trưởng thành được dự đoán là có nguy cơ cao xảy ra biến chứng tim mạch lần đầu.

Khuyến cáo chung:

Trước khi bắt đầu điều trị với atorvastatin, cần phải loại trừ các nguyên nhân thứ phát gây tăng cholesterol máu (như đái tháo đường kém kiểm soát, thiếu năng tuyến giáp, hội chứng thận hư, rối loạn protein máu, bệnh gan tắc mật do dùng một số thuốc khác, nghiện rượu).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Atorvastatin chống chỉ định với những bệnh nhân:

- Quá mẫn cảm với atorvastatin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh gan tiến triển hoặc transaminase huyết thanh tăng kéo dài trên 3 lần mức bình thường mà không giải thích được.
- Thời kỳ mang thai hoặc cho con bú và phụ nữ có khả năng mang thai không dùng các biện pháp tránh thai thích hợp.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Bệnh nhân cần có chế độ ăn kiêng hợp lý trước khi dùng atorvastatin và nên tiếp tục duy trì chế độ ăn kiêng này trong thời gian điều trị.

Liều dùng nên được cá nhân hóa (tính cho từng bệnh nhân) dựa trên mức LDL-C cơ sở, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khởi đầu thông thường của atorvastatin là 10 mg/lần/ngày. Liều atorvastatin nên được điều chỉnh phụ thuộc vào mức LDL-C, hiệu quả điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Việc điều chỉnh liều nên được thực hiện 4 tuần (hoặc hơn) một lần. Liều tối đa không được vượt quá 80 mg atorvastatin/lần/ngày.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu hỗn hợp

Phần lớn bệnh nhân được kiểm soát với liều atorvastatin 10 mg/ngày. Đáp ứng với điều trị đạt được rõ ràng trong vòng 2 tuần và đáp ứng tốt nhất thường đạt được trong vòng 4 tuần. Đáp ứng được duy trì trong suốt phác đồ điều trị lâu dài.

Tăng cholesterol máu có yếu tố gia đình dị hợp tử

Bệnh nhân nên được khởi đầu với liều atorvastatin 10 mg/ngày. Liều nên được cá nhân hóa và hiệu chỉnh mỗi 4 tuần/lần tới khi đạt liều 40 mg/ngày. Sau đó, liều có thể được tăng lên tối đa 80 mg/ngày hoặc có thể kết hợp với một thuốc gắn acid mật và atorvastatin 40 mg/ngày.

Tăng cholesterol máu có yếu tố gia đình đồng hợp tử

Dữ liệu còn hạn chế.

Liều atorvastatin cho bệnh nhân tăng cholesterol máu có yếu tố gia đình đồng hợp tử là từ 10-80 mg/ngày. Atorvastatin nên được dùng như một biện pháp hỗ trợ cho các biện pháp giảm lipid khác (như lọc LDL huyết tương) hoặc nếu những biện pháp đó không thể thực hiện được.

Ngăn ngừa bệnh tim mạch

Trong thử nghiệm phòng ngừa ban đầu, liều atorvastatin là 10 mg/ngày. Liều cao hơn có thể cần thiết để đạt được mức LDL-C theo hướng dẫn hiện hành.

Bệnh nhân suy thận

Suy giảm chức năng thận không ảnh hưởng tới nồng độ atorvastatin trong huyết tương hoặc tác dụng của nó, do đó không cần phải điều chỉnh liều.

Bệnh nhân suy gan

Atorvastatin nên được dùng một cách thận trọng ở bệnh nhân suy gan. Thuốc chống chỉ định đối với bệnh nhân có bệnh gan đang trong giai đoạn tiến triển.

Người cao tuổi

Hiệu quả và tính an toàn của thuốc ở những bệnh nhân trên 70 tuổi dùng liều khuyến cáo là tương đương với nhóm bệnh nhân thông thường. Không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhi

Tăng cholesterol máu

Việc dùng thuốc cho bệnh nhi chỉ nên được thực hiện bởi bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị tăng lipid máu ở bệnh nhi và bệnh nhân nên được đánh giá lại thường xuyên để đánh giá quá trình điều trị.

Với bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg/ngày và tăng từ từ lên 20 mg/ngày. Việc tăng liều từ từ nên được dựa trên đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhi. Thông tin về tính an toàn ở bệnh nhân được điều trị với liều trên 20 mg (tương đương với 0,5 mg/kg) là rất hạn chế.

Có rất ít kinh nghiệm với trẻ em từ 6-10 tuổi. Atorvastatin không được chỉ định điều trị ở bệnh nhân dưới 10 tuổi.

Cách dùng

Atorvastatin là thuốc dùng đường uống. Liều hàng ngày được uống trong một lần vào bất cứ giờ nào trong ngày, nhưng luôn luôn phải dùng vào giờ cố định. Có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Tác động lên gan

Các xét nghiệm đánh giá chức năng gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. Những bệnh nhân có xuất hiện bất kỳ dấu hiệu nào hoặc triệu chứng nào gợi ý đến những tổn thương gan cần được làm xét nghiệm đánh giá chức năng gan. Những bệnh nhân có xuất hiện tăng transaminase gan nên được theo dõi cho tới khi tình trạng này được phục hồi. Khi tình trạng tăng transaminase hơn 3 lần mức bình thường vẫn tiếp tục kéo dài, việc giảm liều hoặc ngừng tạm thời điều trị được khuyến cáo.

Thận trọng khi dùng atorvastatin ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bị bệnh gan.

Ngăn ngừa đột quy bằng cách tích cực giảm mức cholesterol

Trong một phân tích hậu kiểm các loại đột quy ở các bệnh nhân không mắc bệnh mạch vành vừa bị đột quy hoặc cơn thoáng qua thiếu máu não, tỷ lệ tai biến do chảy máu cao hơn ở những bệnh nhân dùng atorvastatin 80 mg/ngày so với nhóm đối chứng. Lúc bắt đầu nghiên cứu, nguy cơ cao này rất đáng chú ý ở những bệnh nhân bị tai biến do chảy máu trước đó hoặc bị nhồi máu ổ khuyết. Đối với những bệnh nhân có tiền sử bị tai biến do chảy máu hoặc bị nhồi máu ổ khuyết, cân cân nguy cơ - lợi ích khi điều trị với atorvastatin 80 mg là không chắc chắn, và nguy cơ tiềm ẩn tai biến do chảy máu cần được xem xét thận trọng trước khi bắt đầu điều trị.

Tác động lên hệ cơ xương

Như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, atorvastatin trong một số ít trường hợp gây ảnh hưởng tới hệ cơ xương và gây ra bệnh viêm cơ, đau cơ và bệnh cơ có thể dẫn tới tiêu cơ vân, một tình trạng đe dọa tính mạng được đặc trưng bởi sự tăng creatin kinase đáng kể (> 10 lần giới hạn trên bình thường), myoglobinaemia và myoglobin niệu có thể dẫn tới suy thận.

Chỉ số creatin kinase (CK)

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

- Nếu nồng độ CK tăng một cách đáng kể (>5 lần ULN) thì nên ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu hằng ngày (ngay cả khi nồng độ CK \leq 5 lần ULN) thì việc tạm dừng điều trị nên được xem xét.
- Nếu các triệu chứng ngày không còn nữa và nồng độ CK trở lại bình thường nên xem xét đến việc dùng lại atorvastatin hoặc dùng một chất ức chế men HMG-CoA reductase khác ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.
- Phải ngừng điều trị bằng atorvastatin nếu nồng độ CK tăng đáng kể về mặt lâm sàng (>10 lần ULN) hoặc nghi ngờ hay chẩn đoán được tình trạng tiêu cơ vân.

Điều trị đồng thời với các thuốc khác

Nguy cơ bị tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc khác có khả năng làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như: các chất ức chế CYP3A4 hoặc vận chuyển protein (ví dụ ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và các thuốc ức chế protease HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) bao gồm cả ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir,...). Nguy cơ mắc các bệnh về cơ cũng tăng lên khi dùng đồng thời với gembibrozil và các dẫn chất fibrin khác, erythromycin, niacin và ezetimib. Nếu có thể, thay thế phương pháp điều trị khác (không tương tác) nên được xem xét thay vì dùng những thuốc nêu trên.

Trong trường hợp việc điều trị đồng thời atorvastatin với những thuốc trên là cần thiết, lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời cần được đánh giá cẩn thận. Khi bệnh nhân dùng những thuốc gây tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương thì hạ liều tối đa atorvastatin được khuyến cáo. Ngoài ra, khi dùng cùng các chất ức chế CYP3A4, cần xem xét việc dùng liều khởi đầu và liều tối đa thấp hơn và cần có những theo dõi lâm sàng hợp lý ở những bệnh nhân này.

Việc sử dụng đồng thời atorvastatin và acid fusidic không được khuyến cáo, do đó, tạm dừng uống atorvastatin có thể được xem xét khi điều trị bằng acid fusidic.

Bệnh phổi kẽ

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

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho rằng các statin như một loại chất làm tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh đái tháo đường, có thể tiến triển tới mức đường huyết mà cần phải được chăm sóc bằng các biện pháp điều trị đái tháo đường thích hợp. Tuy nhiên, nguy cơ này nhẹ hơn so với lợi ích giảm nguy cơ tim mạch của các statin, do đó đây không nên là lý do để ngừng điều trị. Bệnh nhân có nguy cơ (glucose lúc đói 5,6-6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Bệnh nhi

Tính an toàn của thuốc trên bệnh nhi chưa được thiết lập.

Tá dược: Atrox chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, thiếu Lapp lactose hoặc kém hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tác động của các thuốc dùng đồng thời khác lên atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là một chất nền để vận chuyển protein (ví dụ như protein vận chuyển vào gan OATP1B1). Dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 hoặc vận chuyển protein có thể dẫn đến nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng và tăng nguy cơ bệnh cơ. Các rủi ro cũng có thể được tăng lên khi điều trị đồng thời atorvastatin với các thuốc khác có tiềm năng gây ra bệnh cơ, ví dụ dẫn xuất của acid fibric và ezetimib.

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

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

Các chất ức chế CYP3A4

Các chất ức chế mạnh CYP3A4 đã được chứng minh gây ra tăng nồng độ rõ rệt của atorvastatin. Cần tránh điều trị đồng thời atorvastatin với các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và thuốc ức chế protease HIV bao gồm cả ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir,...) nếu có thể. Trong trường hợp dùng đồng thời thuốc trên với atorvastatin mà không thể tránh được, hạ liều tối đa và liều khởi đầu cần được xem xét và theo dõi lâm sàng thích hợp.

Các chất ức chế CYP3A4 trung bình (ví dụ như erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của atorvastatin. Tăng nguy cơ bệnh cơ đã được ghi nhận khi sử dụng erythromycin kết hợp với statin. Các nghiên cứu về tương tác đánh giá tác động của amiodaron hoặc verapamil trên atorvastatin chưa được thực hiện. Cả amiodaron và verapamil được biết là chất ức chế CYP3A4 và dùng đồng thời với atorvastatin có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với atorvastatin. Do đó, việc giảm liều tối đa atorvastatin cần được xem xét và theo dõi lâm sàng thích hợp khi dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 trung bình. Theo dõi lâm sàng thích hợp được khuyến cáo sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của chất ức chế.

Các chất cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời atorvastatin với thuốc gây cảm ứng của cytochrom P450 3A4 (ví dụ efavirenz, rifampicin, St John Wort) có thể dẫn đến giảm nồng độ của atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampicin (cảm ứng cytochrom P450 3A4 và ức chế chất vận chuyển vào gan OATP1B1), dùng đồng thời atorvastatin với rifampicin được khuyến khích, vì việc dùng atorvastatin cách một thời gian dài sau khi dùng rifampicin có liên quan tới sự giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, tác dụng của rifampicin trên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan không rõ và nếu không thể tránh việc điều trị đồng thời thì bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận để chắc chắn về hiệu quả điều trị.

Các chất ức chế vận chuyển protein

Chất ức chế protein vận chuyển (ví dụ như ciclosporin) có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân với atorvastatin. Ý nghĩa của sự ức chế các protein vận chuyển vào gan lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan chưa được biết rõ. Nếu không thể tránh việc điều trị đồng thời, việc giảm liều và theo dõi lâm sàng cho hiệu quả được khuyến cáo.

Gemfibrozil /các dẫn chất fibric acid

Việc sử dụng các fibrat một mình đôi khi có liên quan tới các biến chứng liên quan đến cơ bắp, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của biến chứng có thể được tăng lên cùng với việc sử dụng đồng thời các chất dẫn xuất của acid fibric và atorvastatin. Nếu dùng đồng thời không thể tránh được, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả của atorvastatin để đạt được mục tiêu điều trị và các bệnh nhân cần được theo dõi một cách thích hợp.

Ezetimib

Việc sử dụng một mình ezetimib có liên quan đến các biến chứng cơ bắp, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của những biến cố này có thể được tăng lên khi sử dụng đồng thời ezetimib và atorvastatin. Nên theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Colestipol

Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và chất chuyển hóa còn hoạt tính thấp hơn (khoảng 25%) khi dùng chung colestipol với atorvastatin. Tuy nhiên, khi dùng đồng thời atorvastatin và colestipol thì hiệu quả lên lipid máu lớn hơn là khi dùng tách riêng từng chất.

Acid fusidic

Nghiên cứu về tương tác giữa atorvastatin và acid fusidic chưa được thực hiện. Như với statin khác, các biến chứng liên quan đến cơ bắp, bao gồm cả tiêu cơ vân, đã được báo cáo sau lưu hành khi dùng atorvastatin và acid fusidic đồng thời. Cơ chế của sự tương tác này vẫn chưa được biết. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và tạm dừng điều trị atorvastatin nếu thích hợp.

Tác dụng của atorvastatin lên các thuốc cùng điều trị khác

Digoxin

Khi dùng đồng thời digoxin đa liều cùng với 10 mg atorvastatin, nồng độ digoxin trong giai đoạn ổn định tăng nhẹ. Bệnh nhân dùng digoxin cần được theo dõi hợp lý.

Thuốc tránh thai đường uống

Dùng đồng thời atorvastatin với thuốc ngừa thai gây tăng nồng độ trong huyết tương của norethindron và ethinyl estradiol.

Warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân được điều trị bằng warfarin kéo dài, dùng chung atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin gây ra sự giảm nhẹ khoảng 1,7 thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu dùng thuốc và trở lại bình thường trong vòng 15 ngày. Mặc dù rất hiếm các trường hợp tương tác có ý nghĩa lâm sàng với thuốc chống đông máu được báo cáo, cần xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng atorvastatin ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin và thường xuyên đánh giá trong giai đoạn đầu điều trị để đảm bảo rằng không có thay đổi đáng kể về thời gian prothrombin xảy ra. Khi thời gian prothrombin ổn định, theo dõi thời gian prothrombin định kỳ được khuyến cáo ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin. Nếu liều lượng atorvastatin được thay đổi hoặc chấm dứt, quy trình trên phải được lặp lại. Điều trị atorvastatin không liên quan tới chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân không dùng thuốc chống đông.


Bệnh nhi

Tương tác giữa các thuốc mới chỉ được tiến hành trên người lớn. Tương tác thuốc trên trẻ em chưa được nghiên cứu. Những tương tác trên ở người lớn nên được chú ý khi dùng thuốc cho trẻ em.

Bảng 1: Khuyến cáo về tương tác thuốc giữa Atorvastatin và các chất ức chế protease của HIV và HCV

Các chất ức chế protease có tương tác	Khuyến cáo kê đơn
<ul style="list-style-type: none">• Tipranavir + Ritonavir• Telaprevir	Tránh sử dụng atorvastatin
<ul style="list-style-type: none">• Lopinavir + Ritonavir	Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất
<ul style="list-style-type: none">• Darunavir + Ritonavir• Fosamprenavir• Fosamprenavir + Ritonavir• Saquinavir + Ritonavir	Không quá 20 mg atorvastatin/ngày
<ul style="list-style-type: none">• Nelfinavir	Không quá 40 mg atorvastatin/ngày

Bảng 2: Tác động của các thuốc dùng cùng lên dược động học của atorvastatin

Thuốc điều trị đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Thay đổi về AUC	Khuyến cáo lâm sàng
Ciclosporin 5,2 mg/kg/ngày	10 mg OD trong 28 ngày	↑ 8,7 lần	Trong trường hợp điều trị đồng thời là cần thiết, không được vượt quá 10 mg atorvastatin/ngày. Bệnh nhân được khuyến cáo theo dõi lâm sàng.
Clarithromycin 500 mg BID, 9 ngày	80 mg OD trong 8 ngày	↑ 4,4 lần	Trong trường hợp điều trị đồng thời là cần thiết, hạ liều atorvastatin duy trì được khuyến cáo. Khi liều atorvastatin vượt quá 20 mg, theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này được khuyến cáo.
Itraconazol 200 mg OD, 4 ngày	40 mg SD	↑ 3,3 lần	Trong trường hợp điều trị đồng thời là cần thiết, hạ liều atorvastatin duy trì được khuyến cáo. Khi liều atorvastatin vượt quá 40 mg, theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này được khuyến cáo.
Nước nho, 240 mL OD *	40 mg, SD	↑ 37%	Dùng đồng thời một lượng lớn nước nho và atorvastatin không được khuyến cáo.
Diltiazem 240 mg OD, 28 ngày	40 mg, SD	↑ 51% 	Sau khi bắt đầu hoặc sau điều chỉnh liều diltiazem, giám sát lâm sàng thích hợp ở bệnh nhân được khuyến cáo.
Erythromycin 500 mg QID, 7 ngày	10 mg, SD	↑ 33%	Hạ liều tối đa và theo dõi lâm sàng được khuyến cáo.
Amlodipin 10 mg, liều đơn	80 mg, SD	↑ 18%	Không có khuyến cáo đặc biệt
Cimetidin 300 mg QID, 2 tuần	10 mg OD for 4 tuần	↓ < 1%	Không có khuyến cáo đặc biệt
Hỗn dịch antacid của magnesi và nhôm hydroxyd, 30 mL QID, 2 tuần	10 mg OD trong 4 tuần	↓ 35%	Không có khuyến cáo đặc biệt
Efavirenz 600 mg OD, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	↓ 41%	Không có khuyến cáo đặc biệt
Rifampicin 600 mg OD, 7 ngày (dùng đồng thời)	40 mg SD	↑ 30%	Nếu không thể tránh việc điều trị phối hợp 2 thuốc, thì khuyến cáo dùng đồng thời atorvastatin và rifampicin được khuyến cáo, cùng với theo dõi lâm sàng
Rifampicin 600 mg OD, 5 ngày (dùng 2 thuốc không cùng lúc)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	40mg SD	↑ 35%	Hạ liều khởi đầu và theo dõi lâm sàng bệnh nhân
Fenofibrat 160 mg OD, 7 ngày	40mg SD	↑ 3%	

OD = 1 lần/ngày; SD = liều đơn; BID = 2 lần/ngày; QID = 4 lần/ngày

Bảng 3 : Tác động của atorvastatin lên động học của các thuốc dùng cùng

Atorvastatin và chế độ liều	Thuốc dùng cùng		
	Thuốc/liều (mg)	Thay đổi AUC	Khuyến cáo lâm sàng
80 mg OD trong 10 ngày	Digoxin 0.25 mg OD, 20 ngày	↑ 15%	Bệnh nhân cần được theo dõi lâm sàng hợp lý.
40 mg OD trong 22 ngày	Thuốc tránh thai OD, 2 tháng - norethindron 1 mg - ethinyl estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Không có khuyến cáo đặc biệt
80 mg OD trong 15 ngày	Phenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Không có khuyến cáo đặc biệt

LÚC CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai cần dùng các biện pháp tránh thai hợp lý.

Phụ nữ mang thai

Chống chỉ định dùng atorvastatin trong thời gian mang thai. Tính an toàn của atorvastatin với phụ nữ mang thai chưa được thiết lập. Không có nghiên cứu lâm sàng đối chứng được thực hiện ở nhóm phụ nữ mang thai. Đã có những báo cáo hiếm gặp về bất thường về dị tật bẩm sinh sau khi tiếp xúc trong tử cung với các chất ức chế HMG-CoA reductase. Nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra độc tính sinh sản của thuốc.

Ở người mẹ, điều trị với atorvastatin có thể làm giảm mức mevalonat - một chất tiền thân của sinh tổng hợp cholesterol ở thai nhi. Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính, nên thông thường nếu ngừng thuốc làm hạ lipid máu trong thai kỳ cũng ít có ảnh hưởng tới nguy cơ lâu dài do tăng cholesterol máu nguyên phát.

Vì vậy, không nên dùng atorvastatin khi mang thai, khi muốn có thai hoặc nghi có thai phải ngừng uống atorvastatin suốt trong thai kỳ hoặc ngừng cho đến khi chắc chắn là không có thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết atorvastatin có bài tiết qua sữa mẹ không. Ở chuột, nồng độ atorvastatin trong huyết tương và sữa là như nhau. Vì có những phản ứng có hại tiềm ẩn xảy ra, phụ nữ đang dùng atorvastatin không nên cho con bú. Atorvastatin chống chỉ định cho phụ nữ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Trong nghiên cứu trên động vật, atorvastatin không gây ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của con đực hay con cái.

TÁC ĐỘNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc không gây hoặc gây ảnh hưởng thoáng qua lên khả năng lái xe và vận hành máy.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Trong dữ liệu của thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược được thực hiện trên 16.066 bệnh nhân (8755 dùng atorvastatin và 7311 người dùng giả dược) trong thời gian trung bình là 53 tuần, 5,2% bệnh nhân dùng atorvastatin phải ngừng điều trị do những phản ứng phụ so với 4,0% bệnh nhân dùng giả dược.

Dựa trên dữ liệu của nghiên cứu lâm sàng thông tin sau bán hàng, các tác dụng phụ được liệt kê như sau: thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($\leq 1/10.000$).

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.

Rất hiếm gặp: sốc phản vệ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Chung: tăng đường huyết, tăng HbA1c.

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

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: cơn ác mộng, mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: đau đầu.

Ít gặp: chóng mặt, dị cảm, giảm cảm giác, loạn vị giác, suy giảm nhận thức (như 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 lực.

Hô hấp, ngực và rối loạn 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, 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.

Da và các rối loạn mô dưới da

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

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

Hệ thống sinh sản và vú rối loạn

Rất hiếm gặp: nữ hóa tuyến vú.

Rối loạn chung và tai vị trí điều trị

Thường gặp: mệt mỏi, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi, sốt.

Khảo sát

Thường gặp: xét nghiệm chức năng gan bất thường, creatin kinase máu tăng.

Ít gặp: bạch cầu niệu dương tính.

Như với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tăng transaminase huyết thanh đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng atorvastatin. Những thay đổi này thường ở mức trung bình, thoáng qua và không cần phải gián đoạn việc điều trị. Sự tăng transaminase huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng (> 3 lần ULN) xuất hiện ở 0,8% bệnh nhân dùng atorvastatin. Việc tăng transaminase có liên quan tới liều và phục hồi ở hầu hết bệnh nhân.

Tương tự như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác trong các thử nghiệm lâm sàng, tăng creatin kinase huyết thanh (CK) lớn hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường xảy ra ở 2,5% số bệnh nhân dùng atorvastatin. Tăng CK trên 10 lần ULN xảy ra ở 0,4% bệnh nhân được điều trị bằng Atrox.

Bệnh nhi:

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng bao gồm tài liệu về tính an toàn trên 249 bệnh nhi được điều trị bằng atorvastatin, trong đó 7 bệnh nhân dưới 6 tuổi, 14 bệnh nhân từ 6-9 tuổi, 228 bệnh nhân từ 10-17 tuổi.

Rối loạn hệ thần kinh: thường gặp: đau đầu.

Rối loạn tiêu hóa: thường gặp: đau bụng.

Các chỉ số xét nghiệm: tăng alanin aminotransferase, tăng creatin phosphokinase máu.

Theo các dữ liệu sẵn có, tần số, loại phản ứng và mức độ nghiêm trọng của phản ứng phụ trên trẻ em được cho là tương đương người lớn. Kinh nghiệm về tính an toàn lâu dài trên trẻ em hiện tại là rất hạn chế.

Những phản ứng phụ sau đã được báo cáo khi dùng một số statin:

- Rối loạn giới tính.
- Trầm cảm.
- Trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt với phác đồ điều trị lâu dài.
- Đái tháo đường: Tần số sẽ phụ thuộc vào sự có mặt hay không của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

Thông báo ngay cho bác sỹ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU

Không có điều trị đặc hiệu nào khi dùng quá liều atorvastatin. Nếu bị quá liều, cần tiến hành điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ. Cần theo dõi và làm xét nghiệm đánh giá chức năng gan. Do thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương, thẩm tách máu không được cho là làm tăng thanh thải atorvastatin đáng kể.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LINH SÀNG

Trong một bộ thí nghiệm gồm 4 thử nghiệm *in vitro* và 1 thử nghiệm *in vivo*, atorvastatin không có nguy cơ gây đột biến và vụn gen.

Atorvastatin không cho thấy khả năng gây ung thư ở chuột đồng, nhưng khi dùng liều cao ở chuột nhà (liều gây ra AUC cao gấp 6-11 lần AUC_{0-24h} ở người khi dùng liều khuyến cáo cao nhất) đã cho thấy con đực bị u tuyến tế bào gan và ung thư biểu mô tế bào gan ở con cái.

Có bằng chứng từ nghiên cứu thực nghiệm trên động vật rằng các chất ức chế HMG-CoA reductase có thể ảnh hưởng tới sự phát triển của phôi hoặc thai nhi. Trên chuột, thỏ và chó, atorvastatin không gây ảnh hưởng tới khả năng sinh sản và không gây quái thai, tuy nhiên ở liều độc với cơ thể con mẹ, độc tính với thai đã được quan sát thấy ở chuột và thỏ. Sự phát triển của con non bị chậm và khả năng sống sau sinh bị giảm trong thời gian tiếp xúc với atorvastatin liều cao.

TƯƠNG KỶ

Không có tương kỵ giữa các thành phần của thuốc.

HẠN SỬ DỤNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên bao bì.

ĐÓNG GÓI VÀ BẢO QUẢN

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm.

Để xa tầm tay trẻ em!

NHÀ SẢN XUẤT:

BIOFARM Sp. z o.o.

ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań – Ba Lan


TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng