

80% Size



VN VISA No. :

**TORMEG-10**  
Atorvastatin Calcium Tablets 10mg

Rx Prescription Drug



3 x 10 Tablets

**TORMEG-10**  
Atorvastatin Calcium Tablets 10mg

Rx Prescription Drug



Batch No. :  
Mfg. Date: dd/mm/yyyy  
Exp. Date: dd/mm/yyyy

## TORMEG-10

Each film coated tablet contains :

Atorvastatin Calcium  
equivalent to Atorvastatin 10 mg

**Product specifications:** Manufacturer

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

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

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

Rx Thuốc bán theo đơn  
**Tên thuốc:** TORMEG-10  
**Thành phần:** Mỗi viên nén bao phim chứa Atorvastatin Calc  
 tương đương với Atorvastatin 10 mg.  
**Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng & cách dùng và các  
 thông tin khác:** Xin vui lòng xem tờ hướng dẫn sử dụng  
 để thuốc và tìm tay trẻ em.  
**Bảo quản:** Dưới 30°C ở nơi khô. Tránh ánh sáng và ẩm.  
**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**  
**Tiêu chuẩn:** Nhà sản xuất  
**NSX, Số lô, HD:** Xin vui lòng xem Mfg. Date, Batch No.  
**Exp. Date:** trên bao bì.  
**Cách dùng:** Xem hướng dẫn. Hộp 3 vỉ x 10 viên.  
**Chủ sở hữu sản phẩm:** MEGA LIFESCIENCES PUBLIC  
 COMPANY LIMITED  
**Sản xuất bởi:** PHARMATHEN S.A.  
 6, Dervenakion Str., 15351 - Pallini Attiki, Greece  
**SDK:**  
**DNNK:**



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

Manufactured by :  
**PHARMATHEN S.A.**  
6, Dervenakion Street,  
153 51 Pallini, Attiki, Greece

**TORMEG-10**  
Atorvastatin Calcium Tablets 10mg

3 x 10 Tablets

78/8855x  
(78/88)

BỘ Y TẾ  
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
 ĐÃ PHÊ DUYỆT  
 Label of box  
 Lan đầu: 8/12/14

Sub-label

Rx Thuốc bán theo đơn  
**Tên thuốc: TORMEG-10**  
**Thành phần:** Mỗi viên nén bao phim chứa Atorvastatin Calci tương đương với Atorvastatin 10 mg.  
**Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng & cách dùng và các thông tin khác:** Xin vui lòng xem tờ hướng dẫn sử dụng.  
**Đề thuốc xa tầm tay trẻ em.**  
**Bảo quản:** Dưới 30°C ở nơi khô. Tránh ánh sáng và ẩm.  
**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**  
**Tiêu chuẩn:** Nhà sản xuất.  
**NSX, Số lô, HD:** Xin vui lòng xem "Mfg. Date, Batch No., Exp. Date" trên bao bì.  
**Qui cách đóng gói:** Hộp 3 vỉ x 10 viên.  
**Chủ sở hữu sản phẩm: MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED**  
**Sản xuất bởi: PHARMATHEN S.A.**  
6, Dervenakion Str., 15351 – Pallini Attiki, Greece  
**SĐK:**  
**DNNK:**

200% Size



Label of blister

Exp:  
Lot:

# TORMEG-10

## Atorvastatin Calcium Tablets 10mg

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

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

**TORMEG-10 TORMEG-10 TORMEG-10 TORMEG-10**

100% Size



Rx

## TORMEG

Viên nén Atorvastatin Calci 10/20 mg

### THÀNH PHẦN

#### TORMEG 10

Mỗi viên nén bao phim chứa:

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

#### TORMEG 20

Mỗi viên nén bao phim chứa:

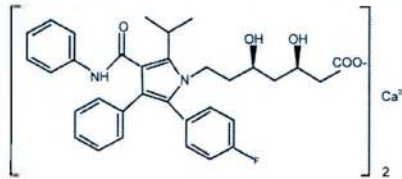
*Hoạt chất:* Atorvastatin Calci 20,68 mg tương đương với Atorvastatin 20 mg

**Tá dược:** Pharmasorb Regular (activated attapulgite), Microcelac 100, Cellulose vi tinh thể, Starch maize partially pregelatinised (Starch 1500), Hydroxypropyl cellulose (HPC-L), Magnesi stearate, Silica Colloidal khan, Opadry OY-LS-28908 (White II)<sup>1</sup>.

### MÔ TẢ

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

Atorvastatin calci là muối của acid [R-(R\*, R\*)-2-(4-fluorophenyl)-β, δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[phenylamino) carbonyl]-1Hpyrrole-1-heptanoic và calci (2:1). Công thức thực nghiệm của atorvastatin calci C<sub>66</sub>H<sub>88</sub>CaF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> và trọng lượng phân tử của nó là 1155,36. Công thức cấu trúc là:



Atorvastatin calci ở dạng bột màu trắng hoặc trắng ngà.

### ĐƯỢC LỰC HỌC

Atorvastatin, cũng như một số chất chuyển hóa của nó, có hoạt tính dược lý ở người. Gan là nơi hoạt động chính và là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL. Liều lượng thuốc có tương quan với việc làm giảm LDL-C hơn là nồng độ thuốc ở các cơ quan. Liều thuốc cho từng bệnh nhân phải dựa trên đáp ứng điều trị.

#### Cơ chế tác dụng

Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh chọn lọc tại enzyme HMG-CoA reductase, giới hạn enzyme chuyển 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A thành mevalonat, một tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Cholesterol và triglycerid lưu thông trong máu như một phần của phức hợp lipoprotein. Bằng phương pháp siêu ly tâm, các phức hợp này được tách riêng ra thành HDL (lipoprotein tỷ trọng cao), IDL (lipoprotein tỷ trọng trung gian), LDL (lipoprotein tỷ trọng thấp), và VLDL (lipoprotein tỷ trọng rất thấp). Triglycerid (TG) và cholesterol trong gan được kết hợp vào VLDL và phóng thích vào huyết tương để phân phối đến các mô ngoại vi. LDL được hình thành từ VLDL và được dị hóa chủ yếu thông qua các thụ thể LDL ái lực cao. Nghiên cứu lâm sàng và bệnh lý cho thấy rằng nồng độ trong huyết tương cao của cholesterol toàn phần (C toàn phần), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (apo B) thúc đẩy xơ vữa động mạch ở người và là yếu tố nguy cơ phát triển các bệnh tim mạch, trong khi tăng nồng độ HDL-C làm giảm nguy cơ bệnh tim mạch.

Ở động vật, Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein bằng cách ức chế enzyme HMG-CoA reductase và quá trình tổng hợp cholesterol trong ở gan và làm tăng số lượng thụ thể LDL ở các tế bào bề mặt gan để tăng tái hấp thu và dị hóa LDL; Atorvastatin cũng làm giảm sự sản sinh LDL và số lượng các hạt LDL. Atorvastatin làm giảm LDL-C ở một số bệnh nhân có tăng cholesterol máu do gia đình đồng hợp tử (FH), một số người hiếm đáp ứng với thuốc hạ lipid khác.

Một loạt các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng tăng nồng độ của C-toàn phần, LDL-C, apo B (một phức hợp màng tế bào LDL-C) thúc đẩy xơ vữa động mạch ở người. Tương tự như vậy, giảm nồng độ HDL-C (và phức hợp vận chuyển nó, apo A) có liên quan với sự phát triển xơ vữa động mạch. Điều tra dịch tễ học đã thiết





lập tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong của bệnh tim mạch ảnh hưởng trực tiếp tới nồng độ C-toàn phần và LDL-C, và ngược lại với nồng độ của HDL-C.

Atorvastatin làm giảm C-toàn phần, LDL-C và apo B ở những bệnh nhân có tăng cholesterol máu do gia đình (FH) đồng hợp tử và dị hợp tử, tăng cholesterol máu không di truyền và rối loạn lipid máu hỗn hợp. Atorvastatin cũng làm giảm VLDL-C và TG và tăng sản sinh HDL-C và apolipoprotein A-1. Atorvastatin làm giảm C-toàn phần, LDL-C, VLDL-C, & apo B, TG, và các lipid không HDL-C và tăng HDL-C ở bệnh nhân chỉ tăng triglyceride máu đơn thuần. Atorvastatin làm giảm lipoprotein tỷ trọng trung bình cholesterol (LDL-C) ở những bệnh nhân bị tích tụ các  $\beta$ -lipoprotein trong máu.

Giống như LDL, các lipoprotein giàu cholesterol giàu triglyceride, bao gồm cả VLDL, lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL), và các lipid khác, cũng có thể thúc đẩy xơ vữa động mạch. Triglycerid huyết tương cao thường được tìm thấy trong một bộ ba gồm tỷ lệ HDL-C thấp và các hạt LDL nhỏ khi kết hợp với các yếu tố nguy cơ chuyển hóa không lipid đối với bệnh tim mạch vành. Như vậy, TG toàn phần trong huyết tương không nhất thiết được thể hiện là một yếu tố nguy cơ độc lập trong bệnh tim mạch vành. Hơn nữa, vẫn chưa được xác định được tác động độc lập của việc tăng HDL hoặc hạ thấp TG đối với nguy cơ mắc và tử vong của bệnh mạch vành và bệnh tim mạch.

### DƯỢC ĐỘNG HỌC

**Hấp thu:** Atorvastatin được hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ huyết tương tối đa đạt được trong vòng 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thu tăng tỷ lệ thuận với liều atorvastatin. Viên nén atorvastatin có tương đương sinh học với dạng dung dịch. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin là khoảng 12% và sinh khả dụng của tác động ức chế enzyme HMG-CoA reductase là khoảng 30%. Sinh khả dụng thấp được cho là do độ thanh thải toàn phần trong niêm mạc đường tiêu hóa và / hoặc chuyển hóa lần đầu ở gan.

**Phân bố:** Thể tích phân bố của atorvastatin khoảng 381 L.98%. Atorvastatin liên kết với protein huyết tương.

**Chuyển hóa:** Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4 thành các dẫn xuất ortho và para hydroxyl hóa và các sản phẩm khác của quá trình beta oxy hóa. In vitro, sự ức chế HMG-CoA reductase bởi các chất chuyển hóa ortho và para hydroxyl hóa tương đương với khả năng ức chế HMG-CoA reductase của atorvastatin. Khoảng 70% hoạt động ức chế HMG-CoA reductase là do các chất chuyển hóa hoạt động.

**Thải trừ:** Atorvastatin và các chất chuyển hóa của atorvastatin là cơ chất của P-glycoprotein. Atorvastatin được đào thải chủ yếu trong mật sau quá trình chuyển hóa ở gan và / hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc trải qua chu trình gan ruột không đáng kể. Thời gian bán thải trung bình của atorvastatin trong huyết tương người khoảng 14 giờ. Thời gian bán thải của hoạt động ức chế HMGCoA reductase khoảng 20 đến 30 giờ do sự đóng góp của chất chuyển hóa có hoạt tính.

### CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

**Người cao tuổi:** Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở người cao tuổi khỏe mạnh cao hơn so với ở người trẻ tuổi trong khi ảnh hưởng trên lipid có thể so sánh được với những người những đối tượng khỏe mạnh.

**Trẻ em:** chưa có dữ liệu ở trẻ em.

**Giới tính:** Nồng độ Atorvastatin trong huyết tương ở phụ nữ khác với nam giới (Cmax cao hơn khoảng 20% và AUC thấp hơn 10%); tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng trong tác dụng làm giảm LDL-C của Atorvastatin giữa nam và nữ.

**Suy thận:** bệnh thận không có ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hoặc tác dụng làm giảm LDL-C của Atorvastatin; do đó, điều chỉnh liều ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận là không cần thiết.

**Chạy thận nhân tạo:** trong khi các nghiên cứu đã không được thực hiện ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối, thẩm tách máu không dự kiến sẽ tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin do thuốc được gắn kết mạnh với protein huyết tương.

**Suy gan:** ở những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính do rượu, nồng độ trong huyết tương của atorvastatin tăng đáng kể. Cmax và AUC tăng cao hơn 4 lần ở những bệnh nhân có bệnh Childs-Pugh A. Cmax và AUC tăng cao hơn khoảng 16 lần và 11 lần, tương ứng, ở những bệnh nhân có bệnh Childs-Pugh B.

### CHỈ ĐỊNH

Điều trị với các thuốc làm thay đổi lipid chỉ nên có một phần của nhiều yếu tố nguy cơ tham gia ở những người có nguy cơ tăng lên đáng kể bệnh xơ vữa động mạch do tăng cholesterol máu. Liều pháp trị liệu được khuyến cáo như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn uống hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol và các phương pháp điều trị không dùng thuốc khác mà chưa đáp ứng được yêu cầu. Ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành, atorvastatin có thể được bắt đầu đồng thời với chế độ ăn uống.



### **Ngăn ngừa bệnh tim mạch**

Ở những bệnh nhân không có dấu hiệu lâm sàng rõ ràng của bệnh tim mạch vành, nhưng có nhiều yếu tố nguy cơ cho bệnh tim mạch vành như tuổi, hút thuốc, tăng huyết áp, HDL-C thấp, hoặc có tiền sử gia đình có bệnh tim mạch vành, atorvastatin được chỉ định để:

- Làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim
- Làm giảm nguy cơ đột quỵ
- Làm giảm nguy cơ cho phương pháp tái thông mạch vành hoặc đau thắt ngực

Đối với bệnh nhân tiểu đường type 2, và không có dấu hiệu lâm sàng rõ ràng của bệnh tim mạch vành, nhưng có nhiều yếu tố nguy cơ cho bệnh tim mạch vành như bệnh vông mạc, albumin niệu, hút thuốc, hoặc tăng huyết áp, atorvastatin được chỉ định để:

- Làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim
- Làm giảm nguy cơ đột quỵ

Đối với bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng rõ ràng của bệnh tim mạch vành, atorvastatin được chỉ định để:

- Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim không gây tử vong
- Giảm nguy cơ gây tử vong do đột quỵ và đột quỵ không gây tử vong
- Giảm nguy cơ cho phương pháp tái thông mạch máu
- Giảm nguy cơ nhập viện vì suy tim
- Giảm nguy cơ đau thắt ngực

### **Tăng mỡ máu**

#### **Atorvastatin được chỉ định:**

- Hỗ trợ cho chế độ ăn uống giảm C-toàn phần, LDL-C, apoB, và TG và làm tăng HDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu chính (gia đình dị hợp tử và đồng hợp tử) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson loại IIa and IIb).
- Là thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn uống trong điều trị ở bệnh nhân tăng TG thanh (Fredrickson loại IV)
- Đối với việc điều trị cho bệnh nhân có rối loạn betalipoprotein máu chính (Fredrickson Loại III) mà không đáp ứng với chế độ ăn uống.
- Làm giảm C-toàn phần và LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol do di truyền gia đình đồng hợp tử như một thuốc hỗ trợ điều trị hạ lipid khác (ví dụ, tách LDL) hoặc nếu việc điều trị không đạt được hiệu quả.
- Là một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn uống để giảm C-toàn phần, LDL-C, và apo B cấp ở trẻ em trai và trẻ em gái postmenarchal, từ 10 đến 17 tuổi, tăng cholesterol do di truyền gia đình dị hợp tử nếu sau một thử nghiệm đầy đủ điều trị bằng chế độ ăn uống thì có các kết quả sau đây:
  - a. LDL-C còn lại  $\geq 190\text{mg/dL}$  hoặc
  - b. LDL-C còn lại  $\geq 160\text{mg/dL}$  và:
    - có tiền sử gia đình tích cực của bệnh tim mạch sớm hoặc
    - hai hoặc nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch khác hiện diện ở bệnh nhân nhi.

#### **Giới hạn sử dụng**

Atorvastatin chưa được nghiên cứu trong những điều kiện bất thường lipoprotein là chủ yếu là do tăng chylomicrons (Fredrickson loại I và V).

### **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG**

#### **Tăng lipid máu (Gia đình đồng hợp tử và không do di truyền gia đình) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson Types IIa and IIb)**

Liều khởi đầu atorvastatin được khuyến cáo là 10 mg hoặc 20 mg một lần mỗi ngày. Những bệnh nhân yêu cầu giảm một lượng lớn LDL-C (lớn hơn 45%) có thể khởi đầu với liều 40 mg một lần mỗi ngày. Khoảng liều dùng của atorvastatin từ 10 – 80 mg một lần mỗi ngày. Atorvastatin có thể dùng đơn liều tại bất kỳ thời gian nào trong ngày, cùng với thức ăn hoặc không cùng thức ăn. Liều khởi đầu và liều duy trì của atorvastatin nên tùy thuộc vào đặc điểm của từng bệnh nhân cũng như mục đích điều trị và đáp ứng của bệnh nhân (xem hướng dẫn NCEP). Sau khi bắt đầu và/hoặc bằng cách chuẩn độ Atorvastatin, nên phân tích nồng độ lipid trong vòng 2 – 4 tuần và điều chỉnh liều cho phù hợp.

#### **Tăng cholesterol máu do gia đình dị hợp tử ở bệnh nhân nhi (10 – 17 tuổi)**

Liều khởi đầu Atorvastatin được khuyến cáo là 10 mg/ngày, liều tối đa được khuyến cáo là 20 mg/ngày (liều cao hơn 20 mg chưa được nghiên cứu ở các bệnh nhi). Liều dùng nên tùy vào từng bệnh nhân theo mục đích của liệu pháp (xem hướng dẫn của NCEP cho bệnh nhi, Dược học lâm sàng, và chỉ định và liều dùng). Việc điều chỉnh liều nên được thực hiện trong thời gian 4 tuần hoặc lâu hơn.

#### **Tăng cholesterol máu do gia đình đồng hợp tử**



Liều dùng atorvastatin ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử từ 10 đến 80 mg mỗi ngày. Atorvastatin nên được sử dụng như là một thuốc hỗ trợ điều trị hạ lipid khác (ví dụ LDL) hoặc nếu việc điều trị không sẵn có.

#### **Điều trị đồng thời với thuốc hạ lipid khác**

Atorvastatin có thể được sử dụng với acid mật tổng hợp. Sự kết hợp giữa các chất ức chế HMG-CoA reductase (nhóm statin) và nhóm fibrates nói chung nên được sử dụng thận trọng.

#### **Liều dùng ở bệnh nhân suy thận.**

Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương cũng không ảnh hưởng đến việc làm giảm LDL-C của Atorvastatin, do đó, điều chỉnh liều ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận là không cần thiết.

#### **Liều dùng trong bệnh nhân dùng Cyclosporine, Clarithromycin, Itraconazole, hay kết hợp một Ritonavir và Saquinavir hoặc Lopinavir với Ritonavir**

Đối với bệnh nhân dùng cyclosporine, việc điều trị nên được giới hạn với 10 mg atorvastatin một lần mỗi ngày. Ở những bệnh nhân dùng clarithromycin, itraconazole, hoặc ở những bệnh nhân với HIV đang dùng phối hợp của ritonavir và saquinavir hoặc lopinavir và ritonavir, liều của Atorvastatin vượt quá 20 mg, đánh giá lâm sàng thích hợp được đề nghị để đảm bảo liều thấp nhất Atorvastatin cần thiết được sử dụng.

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 (> 1 g/ngày), colchicin.

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

**Bệnh gan tiến triển với tăng men gan dai dẳng không tìm được nguyên nhân.**

**Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.**

#### **Phụ nữ mang thai**

Phụ nữ đang mang thai hoặc có thể có thai. Atorvastatin có thể gây ra tác hại của thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Tăng cholesterol và triglycerides huyết thanh trong thời gian mang thai bình thường, và cholestetorol hoặc cholestetol dẫn xuất là cần thiết cho sự phát triển của thai nhi. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát tốt của việc sử dụng Atorvastatin trong thời kỳ mang thai, tuy nhiên trong các báo cáo hiếm hoi, dị tật bẩm sinh đã được quan sát thấy sau khi từ cung phôi nhiễm với các thuốc statin. Atorvastatin nên dùng **PHỤ NỮ TUỔI SINH SẢN KHI NHỮNG BỆNH NHÂN NÀY VÀ ĐƯỢC THÔNG BÁO KHÓ CÓ TIỀM NĂNG MANG THAI**. Nếu bệnh nhân sắp mang thai trong khi dùng thuốc này, nên ngưng Atorvastatin ngay lập tức và bệnh nhân được thông báo về những mối nguy hiểm tiềm năng cho thai nhi.

#### **Phụ nữ đang cho con bú**

Chưa được biết liệu Atorvastatin có bài tiết và sữa mẹ hay không, tuy nhiên một lượng nhỏ các thuốc khác trong cùng nhóm có bài tiết vào sữa mẹ. Bởi vì nhóm statin có tiềm năng gây ra các phản ứng phụ nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ, do đó các phụ nữ cần thiết phải điều trị với atorvastatin không nên con bú.

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 (> 1 g/ngày), Colchicin.

#### **THẬN TRỌNG:**

- Làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng atorvastatin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

- 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.

#### **Cơ xương**

Số ít trường hợp tiêu cơ vân kèm theo suy thận cấp thứ phát dẫn đến chứng cơ niệu đã được báo cáo với Atorvastatin và với các thuốc khác trong nhóm này. Tiền sử suy thận có thể là một yếu tố nguy cơ cho sự phát triển chứng tiêu cơ vân. Những bệnh nhân này cần phải giám sát chặt chẽ hơn đối với các ảnh hưởng trên cơ xương.

Atorvastatin, giống như các statin khác, đôi khi gây ra bệnh cơ, đã phát hiện như đau cơ, yếu cơ kết hợp với tăng giá trị creatine phosphokinase (CPK) > 10 lần ULN. Sử dụng liều cao Atorvastatin đồng thời với một số loại



thuốc như cyclosporine và các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ như clarithromycin, itraconazol, và thuốc ức chế HIV protease) làm tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân.

Điều trị với Atorvastatin nên được tạm ngừng hoặc đã ngừng hẳn ở bất kỳ bệnh nhân nào có đang trong tình trạng bệnh cơ cấp tính nghiêm trọng, hoặc có yếu tố nguy cơ tiềm ẩn đối với sự phát triển suy thận thứ cấp dẫn đến tiêu cơ vân (ví dụ, nhiễm trùng cấp nặng, hạ huyết áp, đại phẫu thuật, chấn thương, rối loạn trao đổi chất, nội tiết và điện giải nghiêm trọng, và các cơn động kinh không kiểm soát được).

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 ( $> 1$  g/ngày), colchicin.

#### **Rối loạn chức năng gan**

Statin, giống như một số liệu pháp hạ lipid khác, có liên quan đến các bất thường sinh hóa chức năng gan. Tăng dai dẳng ( $> 3$  lần giới hạn trên bình thường (ULN) xảy ra 2 hoặc nhiều lần) transaminase huyết thanh xảy ra ở 0,7% bệnh nhân uống Atorvastatin trong các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ mắc phải những bất thường này là 0,2%, 0,2%, 0,6%, và 2,3% tương ứng với hàm lượng atorvastatin 10, 20, 40, and 80 mg.

Khuyến cáo làm các xét nghiệm chức năng gan trước và 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều, và định kỳ (ví dụ, nửa năm một lần) sau đó. Thay đổi men gan thường xảy ra trong 3 tháng đầu điều trị với Atorvastatin. Những bệnh nhân tăng transaminase nên được theo dõi cho đến khi không còn những bất thường này. Nên giảm liều hoặc ngừng dùng Atorvastatin, khi ALT hoặc AST tăng dai dẳng  $> 3$  lần giới hạn trên bình thường, Atorvastatin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và / hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định với Atorvastatin đối với bệnh nhân bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase kéo dài không rõ nguyên nhân.

#### **Chức năng nội tiết**

Tăng HbA1c và nồng độ glucose huyết thanh lúc đói đã được báo cáo với các thuốc HMG-CoA reductase, bao gồm Atorvastatin. Các Statins can thiệp vào quá trình tổng hợp cholesterol và về mặt lý thuyết có thể làm cạn việc sản xuất steroid tuyến thượng thận và / hoặc tuyến sinh dục. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy Atorvastatin không làm giảm nồng độ cơ bản cortisol huyết tương hoặc làm giảm dự trữ tuyến thượng thận. Các tác dụng của statin trên khả năng sinh sản của nam giới đã không được nghiên cứu đủ số lượng bệnh nhân. Các tác dụng, nếu có, trên trục tuyến yên-sinh dục ở phụ nữ tiền mãn kinh chưa được biết. Cần thận trọng nếu một statin được dùng đồng thời với các thuốc có thể làm giảm nồng độ hoặc hoạt động của các hormone steroid nội sinh, chẳng hạn như ketoconazol, spironolacton, và cimetidin.

#### **Sử dụng ở bệnh nhân đột quỵ gần đây hoặc TIA**

Trong một phân tích của các phân nhóm đột quỵ ở những bệnh nhân không có bệnh mạch vành mà bị đột quỵ gần đây hoặc TIA, có một tỷ lệ cao đột quỵ xuất huyết ở những bệnh nhân khởi đầu với liều 80 mg atorvastatin so với nhóm sử dụng giả dược. Tăng nguy cơ được đặc biệt chú ý ở những bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trước đó hoặc nhồi máu lacunar (đột quỵ) tại thời điểm nghiên cứu. Đối với các bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trước hoặc lacunar vùng nhồi máu, sự cân bằng giữa rủi ro và lợi ích của Atorvastatin 80mg là không chắc chắn và nguy cơ của đột quỵ xuất huyết nên được xem xét cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị.

#### **Đau cơ**

Tất cả các bệnh nhân bắt đầu điều trị với Atorvastatin nên được thông báo về nguy cơ bệnh cơ và báo cáo kịp thời các cơn đau cơ, yếu cơ không rõ nguyên nhân. Nguy cơ xảy ra tác dụng phụ này tăng lên khi dùng một số thuốc cùng nhóm hoặc uống nhiều nước bưởi ( $> 1$  lít) hơn lượng cần thiết. Họ nên tham thảo ý kiến bác sỹ về tất cả các loại thuốc, kể cả thuốc kê đơn và không kê đơn.

#### **Men gan**

Khuyến cáo làm các xét nghiệm chức năng gan trước và 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều, và định kỳ (ví dụ, nửa năm một lần) sau đó.

#### **Phụ nữ mang thai**

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên được khuyên sử dụng một biện pháp ngừa thai hiệu quả để tránh mang thai trong khi sử dụng Atorvastatin. Thảo luận với bệnh nhân về kế hoạch mang thai trong tương lai, và thảo luận khi nào phải ngừng Atorvastatin nếu họ đang cố gắng để thụ thai. Bệnh nhân nên được khuyên ngưng dùng Atorvastatin và gặp bác sỹ nếu họ muốn có thai.

#### **Phụ nữ đang cho con bú**

Phụ nữ đang cho con bú sữa mẹ cần được tư vấn không sử dụng Atorvastatin. Những bệnh nhân có rối loạn lipid và đang cho con bú, cần được các chuyên gia y tế tư vấn.

#### **Sử dụng cho các đối tượng đặc biệt**

##### *Sử dụng cho trẻ em*

An toàn và hiệu quả ở bệnh nhân 10-17 tuổi với tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trong thời gian 6 tháng ở thanh thiếu niên và trẻ em gái. Bệnh nhân được



điều trị với Atorvastatin có các tác dụng phụ phổ biến tương tự như các bệnh nhân được điều trị với giả dược. Các tác dụng phụ thường gặp nhất được quan sát thấy ở cả hai nhóm, bất kể đánh giá quan hệ nhân quả, là nhiễm trùng. Liều lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu ở các bệnh nhân này. Nữ thanh thiếu niên phải được tư vấn về các phương pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị Atorvastatin. Atorvastatin chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng có liên quan đến tuổi trước dậy thì hoặc bệnh nhân nhỏ hơn 10 tuổi.

#### Sử dụng cho người cao tuổi

Trong số 39.828 bệnh nhân được điều trị bằng Atorvastatin trong các nghiên cứu lâm sàng, có 15.813 (40%) bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi và 2800 (7%) bệnh nhân  $\geq 75$  tuổi. Nhìn chung không có sự khác biệt về tính an toàn và hiệu quả đã được quan sát giữa các đối tượng này và các đối tượng trẻ hơn, và các báo cáo lâm sàng khác cũng không xác định được sự khác biệt trong đáp ứng điều trị giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ hơn, nhưng không thể loại trừ tính nhạy cảm ở người lớn tuổi là cao hơn. Tuổi cao ( $\geq 65$  tuổi) là một yếu tố nguy cơ cho bệnh cơ, Atorvastatin nên được sử dụng thận trọng ở người cao tuổi.

#### Suy gan

Atorvastatin chống chỉ định cho những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển bao gồm tăng transaminase gan không rõ nguyên nhân.

### TƯƠNG TÁC THUỐC

Nguy cơ của bệnh cơ trong quá trình điều trị với các statin được tăng lên khi dùng đồng thời với các dẫn xuất acid fibrin, niacin, cyclosporin, hoặc các thuốc ức chế CYP 3A4 mạnh (ví dụ, clarithromycin, ức chế protease HIV, và itraconazol).

#### Thuốc ức chế CYP 3A4 mạnh

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4. Dùng đồng thời atorvastatin với các chất ức chế mạnh CYP 3A4 có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của atorvastatin. Mức độ tương tác và khả năng tác dụng phụ thuộc vào tác dụng khác nhau trên CYP 3A4.

#### Clarithromycin

AUC của atorvastatin tăng lên đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin 80 mg với clarithromycin (500 mg hai lần mỗi ngày) so với dùng atorvastatin một mình. Do đó, ở bệnh nhân đang dùng clarithromycin, nên thận trọng khi kê đơn liều atorvastatin vượt quá 20mg.

#### Kết hợp của các thuốc ức chế Protease

AUC của atorvastatin tăng lên đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin 40 mg với phối hợp ritonavir và saquinavir (400 mg hai lần mỗi ngày) hoặc atorvastatin 20 mg với lopinavir và ritonavir (400 mg + 100 mg hai lần mỗi ngày) so với dùng atorvastatin một mình. Do đó, bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế protease HIV nên thận trọng khi sử dụng liều atorvastatin vượt quá 20 mg.

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, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong. (Xem bảng bên dưới)

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

#### Itraconazol

AUC của atorvastatin tăng lên đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin 40 mg với itraconazol 200 mg. Vì vậy, bệnh nhân đang dùng itraconazol, nên thận trọng sử dụng liều atorvastatin vượt quá 20mg.

#### Nước bưởi

Nước bưởi chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP 3A4 và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của atorvastatin, đặc biệt là uống nước bưởi quá lượng cần thiết (> 1,2 lít mỗi ngày).



### **Cyclosporin**

Atorvastatin và chất chuyển hóa của atorvastatin là các chất nền của chất vận chuyển OATP1B1. Các chất ức chế OATP1B1 (ví dụ, cyclosporin) có thể làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin. AUC của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin 10 mg và cyclosporin 5,2mg/kg/ngày so với dùng atorvastatin một mình. Trong trường hợp cần phải điều trị đồng thời atorvastatin với cyclosporin, liều atorvastatin không nên quá 10mg.

### **Gemfibrozil**

Do làm tăng nguy cơ bệnh cơ / tiêu cơ vân khi các thuốc ức chế HMG-CoA reductase được sử dụng đồng thời với gemfibrozil, nên tránh dùng đồng thời atorvastatin với gemfibrozil.

### **Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm Fibrat khác**

Được biết nguy cơ bệnh cơ trong quá trình điều trị bằng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase tăng lên khi dùng đồng thời với các fibrat khác, atorvastatin nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với các fibrat khác.

### **Niacin liều cao (> 1 g/ngày)**

Nguy cơ ảnh hưởng trên cơ xương tăng lên khi atorvastatin được sử dụng kết hợp với niacin; trong trường hợp này nên giảm liều atorvastatin.

### **Rifampin hoặc các thuốc cảm ứng cytochrome P450 3A4 khác**

Dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc cảm ứng men cytochrome P450 3A4 (ví dụ, efavirenz, rifampin) có thể dẫn đến sự giảm mạnh nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác hai mặt của rifampin, khuyến cáo nên uống atorvastatin đồng thời với rifampin, vì việc dùng atorvastatin một lúc sau khi đã sử dụng rifampin có liên quan đến việc giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

### **Digoxin**

Khi phối hợp atorvastatin đa liều và digoxin, làm tăng khoảng 20% nồng độ digoxin huyết tương ở trạng thái ổn định. Bệnh nhân đang dùng digoxin nên được theo dõi thích hợp.

### **Thuốc ngừa thai dạng uống**

Dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc tránh thai đường uống sẽ làm tăng giá trị AUC của norethindron và ethinyl estradiol. Sự gia tăng này cần được xem xét khi lựa chọn thuốc tránh thai cho phụ nữ đang dùng atorvastatin.

### **Warfarin**

Atorvastatin không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng trên thời gian prothrombin khi dùng cho bệnh nhân điều trị warfarin kéo dài.

### **Colchicin**

Các trường hợp bệnh cơ, tiêu cơ vân, đã được báo cáo với atorvastatin phối hợp trị liệu với colchicin, và nên thận trọng khi kê toa atorvastatin với colchicin.

## **SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### **Phụ nữ mang thai và cho con bú**

Atorvastatin được chống chỉ định ở phụ nữ có hoặc có thể có thai. Cholesterol và triglyceride huyết thanh tăng trong thời kỳ mang thai bình thường. Các thuốc hạ lipid máu không có lợi trong thời kỳ mang thai bởi vì cholesterol và các chất dẫn xuất cholesterol cần thiết cho sự phát triển bình thường của thai nhi. Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính và ngưng dùng thuốc hạ lipid máu trong thời kỳ mang thai cần phải có ít tác động tới hậu quả lâu dài của việc điều trị tăng cholesterol máu.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt việc sử dụng atorvastatin trong thai kỳ. Có ít báo cáo hoặc dị tật bẩm sinh sau khi tử cung tiếp xúc với statin.

Các statin có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Atorvastatin nên chỉ dùng cho phụ nữ trong độ tuổi mang thai khi những bệnh nhân này rất khó có khả năng thụ thai và đã được thông báo về những mối nguy hiểm tiềm năng. Nếu phụ nữ mang thai trong khi dùng atorvastatin, phải được ngưng ngay lập tức và bệnh nhân được khuyên một lần nữa về những mối nguy hiểm tiềm năng cho thai nhi và thiếu các lợi ích lâm sàng được biết đến về việc tiếp tục sử dụng thuốc trong thai kỳ.

### **Phụ nữ đang cho con bú**

Không biết liệu atorvastatin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không, nhưng một lượng nhỏ thuốc khác cùng nhóm đi vào sữa mẹ. Bởi vì các thuốc khác trong nhóm qua được sữa mẹ và vì các statin có khả năng gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng cho trẻ sơ sinh bú mẹ, nên những phụ nữ cần điều trị bằng atorvastatin nên được khuyên không cho trẻ sơ sinh bú mẹ.

## **ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY**

Chưa có báo cáo về tác dụng làm giảm khả năng lái xe và sử dụng máy móc nguy hiểm của atorvastatin.

Bz

(M)



### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

5 tác dụng phụ phổ biến nhất ở những bệnh nhân được điều trị với atorvastatin: đau cơ, tiêu chảy, buồn nôn, tăng aminotransferase alanine và tăng men gan, có thể dẫn đến ngưng điều trị và xảy ra với tỉ lệ lớn hơn nhóm giả dược

Các phản ứng phụ được báo cáo nhất (Tỷ lệ  $\geq 2\%$  và lớn hơn so với nhóm giả dược) không có mối quan hệ nhân quả ở những bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin trong các thử nghiệm đối chứng giả dược (n = 8755) là: viêm mũi họng (8,3%), đau khớp (6,9%), tiêu chảy (6,8%), đau tứ chi (6,8%), và nhiễm trùng đường tiết niệu (5,7%).

Các phản ứng bất lợi khác được báo cáo trong các nghiên cứu đối chứng giả dược bao gồm: trên toàn thân bao gồm mệt mỏi, sốt; hệ tiêu hóa: khó chịu vùng bụng, ợ hơi, đầy hơi, viêm gan, ứ mật; hệ Cơ xương khớp: đau cơ xương khớp, mệt mỏi cơ, đau cổ, sưng khớp; chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng transaminase, bất thường chức năng gan, tăng phosphatase kiềm máu, tăng creatine phosphokinase, tăng đường huyết; hệ thần kinh: cơn ác mộng; hệ hô hấp: chảy máu cam; da và các phần phụ: nổi mề đay; các giác quan đặc biệt: mờ mắt, ù tai; hệ tiết niệu sinh dục: nước tiểu có các tế bào bạch cầu.

Ngoài ra còn gặp các tác dụng phụ như: suy giảm nhận thức (mất trí nhớ, lú lẫn...), tăng đường huyết, tăng HbA1c.

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

### QUÁ LIỀU

Không có điều trị đặc hiệu cho quá liều atorvastatin. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng, và các biện pháp hỗ trợ. Do thuốc kết hợp cao với protein huyết tương, thẩm tách máu không làm tăng đáng kể độ thanh thải atorvastatin.

### BẢO QUẢN:

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

**QUI CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 3 vỉ x 10 viên

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất

**TIÊU CHUẨN:** Nhà sản xuất

### THUỐC BÁN THEO ĐƠN

**ĐỂ XA TÀM TAY CỦA TRẺ EM**

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG  
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ**

Sản xuất bởi:

**PHARMATHEN S.A.**

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

Chủ sở hữu sản phẩm:

**MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED**

384 Moo 4, Soi 6, Bangpoo Industrial Estate, pattana 3 road,  
Praeksa, Mueang, Samutprakarn 10280, Thái Lan.



**PHÓ CỤC TRƯỞNG**  
*Nguyễn Việt Hùng*