

Rx Prescription drug

Box of 3 blisters x 10 film coated tablets

10 mg

Lipoworld
Atorvastatin

Lipoworld

Atorvastatin calcium trihydrate eq. to Atorvastatin 10 mg

Importer/DNNK:



Composition
Each film coated tablet contains
Atorvastatin calcium trihydrate eq. to Atorvastatin 10 mg
Indications, contraindications, dosage & administration and further information:
Please see package insert.
Storage: store at room temperature below 30°C in the original package. Protect from light and moisture.
Specification: In-house
Keep out of reach of children
Read carefully leaflet before use

Thành phần:
Mỗi viên nén bao phim chứa
Atorvastatin calci trihydrat tương đương Atorvastatin 10 mg
Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng & cách dùng và các thông tin khác:
Vui lòng xem tờ hướng dẫn sử dụng.
Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ phòng dưới 30°C, trong bao bì gốc.
Tránh ánh sáng và ẩm.
Tiêu chuẩn: NSX
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Rx Thuốc bán theo đơn

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

Lipoworld

Atorvastatin calcium trihydrate eq. to Atorvastatin 10 mg



Reg No./ SDK :

Manufacturer in Turkey by/ Sản xuất tại Thổ Nhĩ Kỳ bởi:
Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş
Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No. 156 Sancaktepe, Istanbul

Marketing Authorization Holder in Turkey/ Chủ sở hữu sản phẩm tại Thổ Nhĩ Kỳ:
World Medicine İlaç San. Ve Tic A.ş.
Evren Mah. Cami Yolu Cad. No: 5034212 Güneşli, Bağcılar/Istanbul, Thổ Nhĩ Kỳ



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 24/03/2018.

DD/ MM / YYYY
DD - day
MM - month
YYYY - year

Batch No: S16 SX
Mfg Date: NSX
Exp Date: HD

= Lacquer Free Area (White Color)

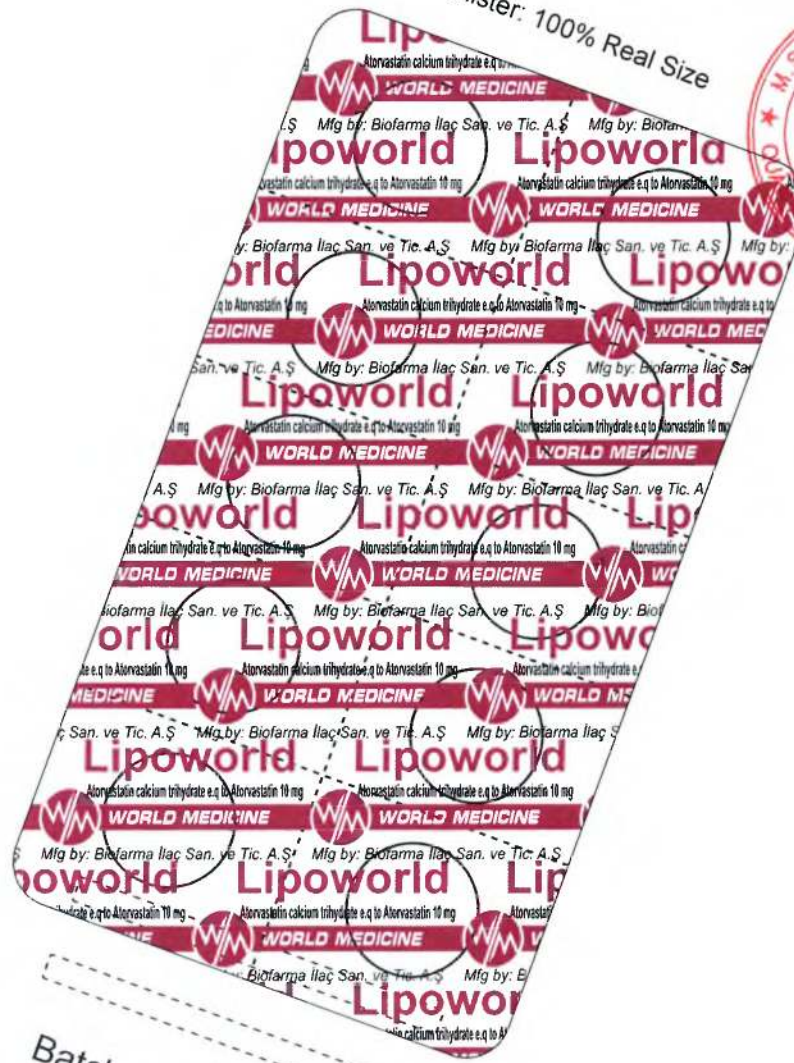
Carton: 80% Real Size

12/99
93/99

NV 26500

WRE

Blister: 100% Real Size



Batch:
Exp: dd/mm/yyyy
dd - day
mm - month
yyyy - year

Lipoworld

10/12

R_x – Thuốc bán theo đơn

LIPOWORLD

(Viên nén bao phim Atorvastatin 10mg)

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Atorvastatin calci trihydrat tương đương với Atorvastatin 10 mg

Tá dược: Calci carbonat, lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, natri croscarmellose, sucrose stearat, magnesi stearat, Opadry màu trắng Y – 1 – 7000.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Atorvastatin là chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc enzym khử HMG – CoA, ức chế quá trình chuyển 3 – hydroxy – 3 – methylglutaryl – coenzym A thành mevalonat, một tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp lại thành VLDL và phóng thích vào huyết tương để đưa đến mô ngoại biên. Lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL) được tạo thành từ VLDL và được thoái biến một cách nguyên phát qua thụ thể LDL ái lực cao.

Atorvastatin làm giảm lipoprotein và cholesterol huyết tương bằng cách ức chế enzym khử HMG – CoA, ức chế sự tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách tăng số lượng những thụ thể LDL ở gan trên bề mặt tế bào từ đó tăng sự lấy đi và thoái biến LDL.

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

Trong một nghiên cứu đáp ứng điều trị theo liều, atorvastatin đã được chứng minh là làm giảm nồng độ của cholesterol toàn phần (30% - 46%), LDL cholesterol (41% - 61%), apolipoprotein B (34% - 50%), và triglycerid (14% - 33%) làm gia tăng HDL cholesterol 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 tiểu đường không phụ thuộc insulin. Giảm cholesterol toàn phần, LDL cholesterol và apolipoprotein B đã được chứng minh làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch và tử vong do tim mạch.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Atorvastatin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, nồng độ thuốc trong huyết tương tối đa đạt được trong vòng 1 – 2 giờ. Mức độ hấp thu và nồng độ atorvastatin tăng tỉ lệ với liều lượng atorvastatin. Atorvastatin dạng viên nén bao phim có độ khả dụng sinh học 95 – 99% so với dạng dung dịch. Độ khả dụng sinh học tuyệt đối của atorvastatin khoảng 12% và độ khả dụng toàn thân của hoạt động ức chế enzym 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.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 thành dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm oxid 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

MVA

atorvastatin. Khoảng 70% hoạt động ức chế trong huyết tương của 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 thải trung bình trong huyết tương 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.

Nhóm dân số đặc biệt

Người lớn tuổi

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó trong huyết tương ở những người lớn tuổi, khỏe mạnh thì cao hơn so với người trẻ. Hiệu quả điều trị có thể so sánh với hiệu quả ở những bệnh nhân trẻ hơn được dùng với cùng một liều atorvastatin.

Giới tính

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó 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 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 và các chất chuyển hóa của nó.

Suy gan

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó tăng đáng kể ở bệnh nhân có bệnh gan mạn tính do rượu, khoảng 16 lần đối với C_{max} và 11 lần đối với AUC (Child – Pugh B).

CHỈ ĐỊNH

Tăng cholesterol huyết

Atorvastatin được chỉ định như thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn trong điều trị các bệnh nhân bị tăng cholesterol toàn phần, LDL – cholesterol, apolipoprotein B và triglycerid ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em ≥ 10 tuổi có tăng cholesterol máu nguyên phát (tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình), tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp) (nhóm IIa và IIb theo phân loại của Fredrickson) mà không có đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn và các biện pháp không dùng thuốc.

Atorvastatin cũng được chỉ định để làm giảm cholesterol toàn phần và LDL cholesterol ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử như là thuốc hỗ trợ khi chế độ ăn và các phương pháp không dùng thuốc khác không mang lại kết quả đầy đủ.

Phòng ngừa bệnh tim mạch

Atorvastatin được chỉ định như thuốc hỗ trợ cho phòng ngừa biến cố tim mạch ở bệnh nhân người lớn ước tính có nguy cơ cao bị biến cố tim mạch.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Atorvastatin bị chống chỉ định:

- Ở bệnh nhân nhạy cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Những người có bệnh lý gan thể đang tiến triển hay có sự tăng dai dẳng không giải thích được của transaminase huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.
- Những bệnh nhân mang thai, cho con bú, những bệnh nhân có khả năng có thai mà không dùng biện pháp tránh thai phù hợp.

17/12

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

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 dùng tùy theo từng cá nhân cụ thể phụ thuộc vào mức độ ban đầu của LDL – cholesterol, mục tiêu của điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khởi đầu thông thường là 10 mg mỗi ngày một lần. Thực hiện điều chỉnh liều mỗi 4 tuần hay hơn. Liều tối đa là 80 mg mỗi ngày một lần.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp

Phần lớn bệnh nhân được kiểm soát khi dùng atorvastatin 10 mg mỗi ngày một lần. Đáp ứng với điều trị thấy rõ trong vòng 2 tuần và đạt mức tối đa trong vòng 4 tuần. Đáp ứng với thuốc được duy trì khi bệnh nhân được điều trị mạn tính.

Tăng cholesterol máu gia đình di hợp tử

Bệnh nhân cần được bắt đầu điều trị với atorvastatin 10 mg mỗi ngày. Liều dùng tùy theo từng cá nhân, chỉnh liều mỗi 4 tuần cho tới liều dùng 40 mg ngày 1 lần. Sau đó, hoặc là dùng liều tối đa 80 mg atorvastatin ngày 1 lần hay dùng acid bile sequestrants phối hợp với 40 mg atorvastatin ngày 1 lần.

Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử

Hiện dữ liệu vẫn còn hạn chế.

Liều atorvastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử là 10 – 80 mg mỗi ngày. Atorvastatin nên được sử dụng như là một thuốc hỗ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid máu khác (vd: LDL apheresis) ở những bệnh nhân này.

Phòng ngừa bệnh tim mạch

Liều phòng ngừa ban đầu là 10 mg/ngày, có thể cần phải dùng liều cao hơn để đạt được mức LDL – cholesterol theo hướng dẫn hiện hành.

Suy thận: không cần phải chỉnh liều.

Suy gan: dùng thận trọng ở bệnh nhân suy gan, chống chỉ định ở bệnh nhân đang bị bệnh gan đang tiến triển.

Người cao tuổi

Tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân trên 70 tuổi dùng liều khuyến cáo tương tự như ở nhóm dân số chung.

Trẻ em

Chỉ dùng thuốc này cho trẻ em bởi bác sĩ có kinh nghiệm điều trị tăng lipid huyết ở trẻ em và cần đánh giá thường xuyên để xem xét đáp ứng với thuốc và tiến trình của bệnh.

Đối với bệnh nhân tuổi từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin 10 mg mỗi ngày và chỉnh liều lên đến 20 mg mỗi ngày. Thực hiện chỉnh liều tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp trên từng bệnh nhân nhi. Thông tin an toàn cho bệnh nhân nhi khi dùng liều > 20 mg tương ứng 0,5 mg/kg vẫn còn hạn chế. Kinh nghiệm dùng thuốc cho trẻ từ 6 – 10 tuổi vẫn còn hạn chế. Atorvastatin không được dùng cho trẻ < 10 tuổi. Các dạng bào chế khác/ hàm lượng khác có thể phù hợp cho nhóm đối tượng này.

Cách dùng: chỉ dùng đường uống. Liều hàng ngày của atorvastatin được dùng ngay 1 lần tại bất kì thời điểm nào trong ngày có hay không có thức ăn đều được.

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO KHI SỬ DỤNG

Ảnh hưởng lên gan

Handwritten signature or mark.

Khuyến cáo 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. Những bệnh nhân có bất kỳ triệu chứng cơ năng hay thực thể nào gợi ý đến tổn thương gan nên được kiểm tra chức năng gan. Cần theo dõi ở những bệnh nhân có nồng độ transaminase tăng cho đến khi các bất thường được giải quyết. Nếu ALT hoặc AST tăng lên gấp trên 3 lần giới hạn trên của mức độ bình thường một cách dai dẳng thì nên giảm liều hoặc ngưng dùng atorvastatin. Nên dùng thận trọng ở bệnh nhân uống rượu và/hoặc có tiền sử bệnh lý gan.

Ngừa đột quy bằng cách giảm tích cực mức cholesterol (SPARCL)

Trong 1 nghiên cứu ở phân nhóm bệnh nhân bị đột quy không có bệnh mạch vành, gần đây có đột quy hay có cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, thì tỷ lệ có khả năng bị đột quy xuất huyết ở nhóm này khi khởi đầu dùng 80 mg atorvastatin sẽ cao hơn so với nhóm giả dược.

Nguy cơ gia tăng đặc biệt chú ý ở những bệnh nhân trước đây đã từng bị đột quy xuất huyết hay nhồi máu lỗ khuyết trước khi bước vào nghiên cứu. Đối với bệnh nhân trước đây đã từng bị đột quy xuất huyết hoặc nhồi máu lỗ khuyết thì nguy cơ xảy ra và lợi ích đạt được khi dùng atorvastatin 80 mg là không chắc chắn, cần thận xem xét nguy cơ xảy ra đột quy xuất huyết trước khi bắt đầu điều trị.

Ảnh hưởng lên cơ xương

Như các chất ức chế HMG – CoA reductase khác, trong vài trường hợp hiếm gặp atorvastatin có thể ảnh hưởng lên cơ xương gây đau cơ, viêm cơ, bệnh cơ có thể dẫn tới tiêu cơ vân, có thể đe dọa tính mạng đặc trưng bởi creatinin kinase (CK) tăng cao rõ rệt (> 10 lần giới hạn trên), myoglobin huyết, myoglobin niệu có thể dẫn tới suy thận.

Cần nhắc theo dõi creatinin kinase (CK) trong trường hợp:

- Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp sau: suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hay tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do dùng statin hay fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hay 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 1 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.

Đo creatinin kinase

Không nên đo CK sau khi luyện tập thể thao nặng hay khi có sự hiện diện của bất kì nguyên nhân hợp lý nào làm gia tăng CK vì điều này sẽ gây khó khăn trong việc giải thích kết quả. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể ngay từ lúc ban đầu (> 5 lần giới hạn trên bình thường), nên đo lại trong vòng từ 5 – 7 ngày sau để xác nhận kết quả.

Trong khi điều trị

Bệnh nhân được yêu cầu phải báo cáo kịp thời nếu bị đau cơ, chuột rút, hoặc yếu cơ đặc biệt là nếu đi kèm với mệt mỏi hoặc sốt.

Nếu các triệu chứng như vậy xảy ra trong khi một bệnh nhân đang được điều trị với atorvastatin, nên đo mức CK. Nếu nồng độ CK đáng kể (> 5 lần giới hạn trên bình thường), nên ngừng điều trị.

Nếu các triệu chứng trên cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi mức CK tăng cao ≤ 5 x giới hạn trên bình thường, nên xem xét ngừng điều trị.

Nếu các triệu chứng trên được giải quyết và mức độ CK trở lại bình thường, có thể xem xét dùng lại atorvastatin hay thay bằng 1 statin khác với liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.

Handwritten signature

Ngưng dùng atorvastatin nếu mức CK tăng cao có ý nghĩa trên lâm sàng (> 10 lần giới hạn trên bình thường), nghi ngờ hay đã chẩn đoán là tiêu cơ vân.

Dùng đồng thời với các thuốc khác

Tăng nguy cơ tiêu cơ vân khi atorvastatin được dùng đồng thời với các thuốc có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của atorvastatin như chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc protein vận chuyển (ví dụ ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và chất ức chế protease HIV bao gồm cả ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...). Nguy cơ bệnh cơ cũng tăng lên với việc sử dụng đồng thời với gemfibrozil và các dẫn xuất của acid fibric, erythromycin, niacin và ezetimib. Nếu có thể, xem xét dùng các liệu pháp thay thế (không tương tác) thay vì dùng các thuốc trên.

Trong trường hợp cần thiết phải dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc này, cần xem xét cẩn thận lợi ích đạt được và nguy cơ xảy ra. Khi bệnh nhân dùng những thuốc làm tăng nồng độ trong huyết tương của atorvastatin, khuyến cáo dùng liều tối đa thấp hơn atorvastatin. Ngoài ra, trong trường hợp là chất ức chế mạnh CYP3A4, khuyến cáo dùng liều khởi đầu thấp hơn của atorvastatin và theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này.

Không khuyến khích dùng đồng thời atorvastatin và acid fusidic, do đó, xem xét tạm ngưng dùng atorvastatin trong khi điều trị với acid fusidic.

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.

Trẻ em

Dữ liệu về tính an toàn khi dùng thuốc này cho trẻ em hiện vẫn chưa được thiết lập.

Bệnh phổi kẽ

Một vài trường hợp bệnh phổi kẽ đã được báo cáo khi dùng statin, đặc biệt là trong thời gian dài, các đặc điểm bao gồm khó thở, ho khan, suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngừng dùng statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy statin làm gia tăng glucose huyết và ở một số bệnh nhân sẽ có nguy cơ cao mắc bệnh đái tháo đường trong tương lai, có thể gây ra tình trạng tăng glucose huyết ngay cả khi chế độ kiểm soát đường huyết thích hợp đã được thực hiện. Tuy nhiên, dùng statin cho giá trị hơn về mặt làm giảm nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân và do đó đây không phải là lý do ngừng dùng statin. Bệnh nhân có nguy cơ (glucose lúc đói 5,6 – 6,9 mmol/lit, BMI > 30kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về mặt lâm sàng và sinh hóa.

Tá dược:

Lipoworld chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp của không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactose hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

➤ Ảnh hưởng của các thuốc khác trên atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hoá bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là một chất nền để vận chuyển protein. Dùng đồng thời các thuốc là chất ức chế CYP3A4 hoặc các protein vận chuyển có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương atorvastatin và tăng nguy cơ bệnh cơ.

Nguy cơ này cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc khác mà có khả năng gây bệnh cơ, chẳng hạn như các dẫn xuất của acid fibric và ezetimib.

Chất ức chế CYP3A4

NAD

Các chất ức chế mạnh CYP3A4 đã được chứng minh là làm tăng rõ rệt nồng độ của atorvastatin. Nếu có thể thì nên tránh dùng đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và chất ức chế protease HIV bao gồm cả ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...). Trong trường hợp dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin là không thể tránh khỏi, khuyến cáo dùng liều khởi đầu atorvastatin thấp hơn và theo dõi lâm sàng thích hợp.

Chất ức chế CYP3A4 vừa phải (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 quan sát khi dùng erythromycin kết hợp với statin. Các nghiên cứu về tương tác thuốc để đánh giá hiệu quả của amiodaron hoặc verapamil trên atorvastatin hiện chưa được thực hiện. Cả amiodaron và verapamil đã được biết là chất ức chế hoạt động CYP3A4 và dùng đồng thời với atorvastatin có thể làm gia tăng nồng độ của atorvastatin. Khi dùng đồng thời với các ức chế CYP3A4 vừa phải, khuyến cáo dùng liều tối đa atorvastatin thấp hơn và theo dõi lâm sàng thích hợp. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu điều trị hoặc sau khi điều chỉnh liều các chất ức chế CYP3A4.

Chất cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời atorvastatin với thuốc gây cảm ứng cytochrom P450 3A (ví dụ như efavirenz, rifampin, St. John Wort) có thể dẫn đến giảm nồng độ trong huyết tương của atorvastatin. Do cơ chế tương tác kép của rifampin, (cảm ứng cytochrom P450 3A và ức chế tế bào gan hấp thu chất vận chuyển OATP1B1), khi khuyến cáo dùng đồng thời atorvastatin với rifampin, dùng atorvastatin trẻ hơn so với khi dùng rifampin có liên quan đến việc giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, tác động của rifampin trên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan hiện vẫn không rõ và nếu dùng đồng thời là không thể tránh khỏi, cần thận theo dõi hiệu quả của thuốc trên bệnh nhân.

Chất ức chế protein vận chuyển

Chất ức chế protein vận chuyển (ví dụ như ciclosporin) có thể làm tăng độ phơi nhiễm toàn thân của atorvastatin, cơ chế vẫn chưa rõ. Nếu dùng đồng thời không thể tránh khỏi, khuyến cáo giảm liều và theo dõi lâm sàng về tính hiệu quả của thuốc.

Gemfibrozil/ dẫn xuất của acid fibric

Việc sử dụng fibrat đơn độc đôi khi gắn liền với các vấn đề về cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ này có thể được tăng lên với việc sử dụng đồng thời các dẫn xuất của acid fibric và atorvastatin. Nếu dùng đồng thời không thể tránh khỏi, nên dùng liều thấp nhất của atorvastatin để đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân cần được theo dõi thích hợp.

Ezetimib

Việc sử dụng ezetimib đơn độc đôi khi gắn liền với các vấn đề về cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ này có thể được tăng lên với việc sử dụng đồng thời ezetimib và atorvastatin. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này.

Colestipol

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó trong huyết tương sẽ thấp hơn (khoảng 25%) khi colestipol là dùng chung với Lipoworld. Tuy nhiên, tác động trên lipid sẽ nhiều hơn khi Lipoworld và colestipol được dùng đồng thời hơn là từng thuốc được dùng riêng rẽ.

Acid fusidic

Nghiên cứu tương tác giữa atorvastatin và acid fusidic chưa được thực hiện. Cũng như với các statin khác, các biến cố liên quan đến cơ bắp, bao gồm cả tiêu cơ vân đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường khi bệnh nhân dùng đồng thời atorvastatin và acid fusidic. Cơ chế của tương tác này không được biết. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và có thể tạm ngừng điều trị bằng atorvastatin nếu thích hợp.

NVA

➤ **Ảnh hưởng của atorvastatin trên các thuốc khác**

Digoxin

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

Thuốc tránh thai đường uống

Dùng đồng thời Lipoworld với thuốc tránh thai đường uống làm tăng nồng độ trong huyết tương của norethindron và ethinyl oestradiol.

Warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân dùng chế độ điều trị mạn tính với warfarin, dùng đồng thời atorvastatin 80 mg hàng ngày với warfarin gây ra sự giảm nhẹ khoảng 1,7 giây thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu tiên dùng thuốc, nhưng thời gian này sẽ trở lại mức bình thường trong vòng 15 ngày điều trị bằng atorvastatin.

Mặc dù chỉ có trường hợp rất hiếm xảy ra tương tác với các thuốc chống đông máu có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo, nhưng cần phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng atorvastatin ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu coumarin và cần thiết phải xác định thường xuyên trong giai đoạn mới bắt đầu điều trị để đảm bảo rằng thời gian prothrombin thay đổi không đáng kể. Một khi thời gian prothrombin được ghi nhận là ổn định, khoảng cách theo dõi thời gian prothrombin được khuyến cáo như ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin. Nếu thay đổi liều dùng atorvastatin hay ngưng không dùng nữa, thực hiện lại quy trình như trên. Chế độ điều trị bằng atorvastatin không liên quan tới chảy máu hay có những thay đổi trong thời gian prothrombin ở những bệnh nhân không dùng thuốc chống đông.

Bệnh nhân nhi

Nghiên cứu tương tác giữa thuốc và thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn. Khả năng tương tác ở trẻ em hiện vẫn chưa được biết. Những tương tác nêu trên là dành cho người lớn và cảnh báo trong mục “Thận trọng và cảnh báo” có thể xem xét cho nhóm bệnh nhân nhi.

Bảng 1: Ảnh hưởng của thuốc dùng đồng thời trên dược động học của atorvastatin

Các thuốc dùng đồng thời và liều dùng	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Thay đổi trong AUC	Khuyến cáo lâm sàng
Tipranavir 500 mg ngày 2 lần/ Ritonavir 200 mg ngày 2 lần, 8 ngày (ngày 14 đến 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	↑ 9,4 lần	Trong những trường hợp dùng chung với atorvastatin là cần thiết, không dùng quá 10 mg atorvastatin/ngày. Khuyến cáo giám sát lâm sàng ở những bệnh nhân này
Ciclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg ngày 1 lần trong 28 ngày	↑ 8,7 lần	
Lopinavir 400 mg ngày 2 lần/ Ritonavir 100 mg ngày 2 lần, 14 ngày	20 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 5,9 lần	Trong những trường hợp dùng chung với atorvastatin là cần thiết, khuyến cáo dùng liều duy trì atorvastatin thấp hơn.
Clarithromycin 500 mg ngày 2 lần, 9 ngày	80 mg ngày 1 lần trong 8 ngày	↑ 4,4 lần	Nếu liều atorvastatin vượt quá 20 mg, khuyến cáo giám sát lâm sàng ở những bệnh nhân này

MBS

Saquinavir 400 mg ngày 2 lần/ Ritonavir (300 mg ngày 2 lần từ ngày thứ 5 – ngày thứ 7, tăng liều đến 400 mg ngày 2 lần vào ngày thứ 8), ngày thứ 5 – 18, uống 30 phút sau khi uống atorvastatin	40 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 3,9 lần	Trong những trường hợp dùng chung với atorvastatin là cần thiết, khuyến cáo dùng liều duy trì atorvastatin thấp hơn. Nếu liều atorvastatin vượt quá 40 mg, khuyến cáo giám sát lâm sàng ở những bệnh nhân này
Darunavir 300 mg ngày 2 lần/Ritonavir 100 mg ngày 2 lần, 9 ngày	10 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 3,3 lần	
Itraconazol 200 mg ngày 1 lần, 4 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 3,3 lần	
Fosamprenavir 700 mg ngày 2 lần/ Ritonavir 100 mg ngày 2 lần, 14 ngày	10 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 2,5 lần	
Fosamprenavir 1400 mg ngày 2 lần, 14 ngày	10 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 2,3 lần	
Nelfinavir 1250 mg ngày 2 lần, 14 ngày	10 mg ngày 1 lần trong 28 ngày	↑ 1,7 lần	Không có khuyến cáo đặc biệt
Nước ép bưởi, 240 ml ngày 1 lần	40 mg, liều duy nhất	↑ 37%	Không khuyến cáo dùng chung atorvastatin và 1 lượng lớn nước ép bưởi
Diltiazem 240 mg ngày 1 lần, 28 ngày	40 mg, liều duy nhất	↑ 51%	Khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu điều trị hay sau khi chỉnh liều diltiazem
Erythromycin 500 mg 4 lần 1 ngày, 7 ngày	10 mg, liều duy nhất	↑ 33%	Khuyến cáo theo dõi lâm sàng và dùng liều tối đa thấp hơn
Amlodipin 10 mg, liều duy nhất	80 mg, liều duy nhất	↑ 18%	Không có khuyến cáo đặc biệt
Cimetidin 300 mg 4 lần 1 ngày, 2 tuần	10 mg ngày 1 lần trong 4 tuần	↓ ít hơn 1%	Không có khuyến cáo đặc biệt
Hỗn dịch kháng acid chứa magnesi hydroxit và nhôm hydroxit, 30 ml 4 lần 1 ngày, 2 tuần	10 mg liều duy nhất trong 4 tuần	↓ 35%	Không có khuyến cáo đặc biệt
Efavirenz 600 mg ngày 1 lần, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	↓ 41%	Không có khuyến cáo đặc biệt
Rifampin 600 mg ngày 1 lần, 7 ngày (dùng đồng thời)	40 mg liều duy nhất	↑ 30%	Nếu dùng chung là không thể tránh khỏi, khuyến cáo dùng đồng thời atorvastatin và rifampin cùng với giám sát
Rifampin 600 mg ngày 1 lần, 5	40 mg liều duy nhất	↓ 80%	

NVD

ngày (các liều dùng cách nhau)			lâm sàng
Gemfibrozil 600 mg ngày 2 lần, 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 35%	Khuyến cáo dùng liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng
Fenofibrat 160 mg ngày 1 lần, 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 3%	Khuyến cáo dùng liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng

Bảng 2: Ảnh hưởng của atorvastatin trên dược động học của thuốc dùng đồng thời

Atorvastatin và liều dùng	Các thuốc dùng đồng thời		
	Thuốc dùng đồng thời/ Liều (mg)	Thay đổi trong AUC	Khuyến cáo lâm sàng
80 mg ngày 1 lần trong 10 ngày	Digoxin 0,25 mg ngày 1 lần, 20 ngày	↑ 15%	Cần phải theo dõi thích hợp bệnh nhân dùng digoxin
40 mg ngày 1 lần trong 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống ngày 1 lần, 2 tháng - norethindron 1 mg - Ethinyl estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Không có khuyến cáo đặc biệt
80 mg ngày 1 lần trong 15 ngày	Phenazon, 600 mg ngày 1 lần	↑ 3%	Không có khuyến cáo đặc biệt

- Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng đồng thời với các thuốc sau: gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1g/ngày), colchicin.
- Khuyến cáo về tương tác thuốc giữa atorvastatin và các chất ức chế protease của HIV và HCV
- ❖ Atorvastatin + tipranavir + ritonavir: tránh sử dụng atorvastatin
- ❖ Atorvastatin + telaprevir: tránh sử dụng atorvastatin
- ❖ Atorvastatin + lopinavir + ritonavir: sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất
- ❖ Atorvastatin + danuravir + ritonavir: không quá 20 mg atorvastatin/ngày
- ❖ Atorvastatin + fosamprenavir: không quá 20 mg atorvastatin/ngày
- ❖ Atorvastatin + fosamprenavir + ritonavir: không quá 20 mg atorvastatin/ngày
- ❖ Atorvastatin + saquinavir + ritonavir: không quá 20 mg atorvastatin/ngày
- ❖ Atorvastatin + nelfinavir: không quá 40 mg atorvastatin/ngày

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát trên 16066 bệnh nhân (8755 bệnh nhân dùng atorvastatin và 7311 bệnh nhân dùng giả dược) trong thời gian trung bình khoảng 53 tuần, đã có 5,2% bệnh nhân phải ngưng dùng atorvastatin do tác dụng không mong muốn so sánh với 4% ở nhóm dùng giả dược.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi đưa thuốc rộng rãi ra thị trường, các tác dụng không mong muốn khi dùng atorvastatin như sau:

Tần suất ước tính của các tác dụng không mong muốn như sau:

Thường gặp ($\geq 1/100$, < 1/10); Không thường gặp ($\geq 1/1.000$, < 1/100); Hiếm ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); Rất hiếm ($\leq 1/10.000$)

Nhiễm trùng và ký sinh trùng:

Handwritten signature

Thường gặp: viêm mũi họng.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Hiếm: giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Thường gặp: phản ứng dị ứng

Rất hiếm: sốc phản vệ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: tăng đường huyết.

Không thường gặp: hạ đường huyết, tăng cân, chán ăn

Tăng HbA1c

Rối loạn tâm thần

Không thường gặp: ác mộng, mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: đau đầu.

Không thường gặp: chóng mặt, dị cảm, giảm cảm giác, loạn vị giác, mất trí nhớ.

Hiếm: bệnh thần kinh ngoại vi

Suy giảm nhận thức (mất trí nhớ, lú lẫn)

Rối loạn mắt

Không thường gặp: nhìn mờ

Hiếm: rối loạn thị giác.

Rối loạn tai và tai trong

Không thường gặp: ù tai

Rất hiếm: mất thính lực.

Rối loạn ngực, hô hấp, và trung thất

Thường gặp: đau họng – thanh quản, chảy máu cam.

Rối loạn tiêu hóa

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

Không thường gặp: nôn, đau bụng trên và dưới, ợ hơi, viêm tụy.

Rối loạn gan mật

Không thường gặp: viêm gan.

Hiếm: ứ mật

Rất hiếm: suy gan

Rối loạn da và mô dưới da

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

Hiếm: phù mạch, viêm da bóng nước toàn thân bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens – Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết

Thường gặp: đau cơ, đau khớp, đau ở chi, co thắt cơ, sưng khớp, đau lưng.

Không thường gặp: đau cổ, mỏi cơ

Hiếm: bệnh cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân

MA2

Rối loạn hệ sinh sản và rối loạn vú

Rất hiếm: chứng vú to đàn ông

Rối loạn chung

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

Thăm dò chức năng

Thường gặp: bất thường xét nghiệm chức năng gan., tăng creatinin kinase huyết

Không thường gặp: dương tính bạch cầu trong nước tiểu

Cũng như các chất ức chế HMG – CoA reductase khác, đã có vài bệnh nhân được báo cáo là tăng cao transaminase huyết thanh. Những thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và không cần phải ngừng điều trị. Tăng cao transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn trên bình thường) xảy ra trên 0,8% bệnh nhân dùng atorvastatin, việc tăng cao này liên quan đến liều dùng và sẽ hồi phục ở tất cả bệnh nhân. Creatinin kinase (CK) tăng cao > 3 lần giới hạn trên bình thường xảy ra trên 2,5 % bệnh nhân dùng atorvastatin, tương tự như các chất ức chế HMG – CoA reductase khác trong các thử nghiệm lâm sàng, tăng cao > 10 lần giới hạn trên bình thường xảy ra trên 0,4 % bệnh nhân dùng atorvastatin.

Bệnh nhân nhi

Dữ liệu an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn ở 249 bệnh nhân nhi dùng atorvastatin, trong đó có 7 bệnh nhân < 6 tuổi, 14 bệnh nhân trong khoảng từ 6 – 9 tuổi, 228 bệnh nhân trong khoảng từ 10 – 17 tuổi.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: nhức đầu

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: đau bụng

Thăm dò chức năng

Thường gặp: tăng alanin aminotransferase, tăng creatin phosphokinase huyết.

Dựa trên các dữ liệu có sẵn, tần số, loại và mức nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn ở trẻ em dự kiến như ở người lớn. Tính an toàn khi dùng lâu dài ở nhóm bệnh nhân nhi thì kinh nghiệm vẫn còn hạn chế. Những tác dụng không mong muốn dưới đây đã được báo cáo với vài statin.

- Rối loạn chức năng tình dục
- Trầm cảm
- Một vài trường hợp đặc biệt bệnh nhân mắc bệnh phổi kẽ, đặc biệt khi điều trị lâu dài
- Đái tháo đường: tần suất gặp thì sẽ phụ thuộc vào sự hiện diện có hay không các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/lít, BMI > 30kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp)

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng biện pháp tránh thai phù hợp trong quá trình điều trị.

Phụ nữ mang thai

Atorvastatin chống chỉ định trong thai kỳ. Tính an toàn ở phụ nữ mang thai chưa được thiết lập. Chưa có thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát nào được thực hiện với atorvastatin ở phụ nữ mang thai. Đã có những báo cáo bất thường bẩm sinh khi thai nhi tiếp xúc với chất ức chế HMG – CoA reductase trong tử cung. Nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên hệ sinh sản.

17/12

Người mẹ điều trị bằng atorvastatin có thể làm giảm lượng mevalonat ở thai nhi – là tiền chất của quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính, và thường xuyên ngưng dùng các thuốc làm hạ lipid huyết trong thai kỳ có thể có một ít ảnh hưởng lên nguy cơ lâu dài liên quan tới việc tăng cholesterol máu nguyên phát.

Do những lý do trên, atorvastatin không nên được sử dụng ở phụ nữ mang thai, đang mong muốn có thai hay nghi ngờ có thai. Ngưng dùng atorvastatin trong khi đang mang thai hay cho tới khi đã xác định là không có thai.

Phụ nữ cho con bú

Hiện vẫn chưa biết atorvastatin hay các chất chuyển hóa của nó có bài tiết qua sữa người hay không. Ở chuột, nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính tương tự như trong sữa. Vì những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng có thể xảy ra, phụ nữ dùng thuốc này không nên cho trẻ bú sữa. Atorvastatin chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật, atorvastatin không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của giống đực và giống cái.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

QUÁ LIỀU

Hiện vẫn chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu cho quá liều atorvastatin. Nếu xảy ra quá liều, nên điều trị triệu chứng và dùng các biện pháp hỗ trợ. Nên thực hiện các xét nghiệm chức năng gan và theo dõi nồng độ creatinin kinase trong huyết thanh. Do atorvastatin liên kết rộng rãi với protein huyết tương, thẩm tách máu không dự đoán sẽ thanh thải đáng kể atorvastatin ra khỏi cơ thể.

TRÌNH BÀY: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ phòng dưới 30⁰C, trong bao bì gốc. Tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất

Không sử dụng thuốc quá hạn dùng in trên nhãn hộp

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

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

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

Sản xuất bởi:

Biofarma Ilaç San ve Tic.A.Ş

Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No: 156, Sancaktepe, Istanbul, Thổ Nhĩ Kỳ.



TUQ.CUC TRUONG
P.TRUONG PHONG

Phạm Thị Văn Mạnh

MA2