

Atorlip 10

Atorvastatin calcium 10 mg

transaminase tăng cần được theo dõi cho đến khi sự bất thường này được giải quyết. Nếu ALT hay AST tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường một cách dai dẳng, cần giảm liều hay ngừng sử dụng atorvastatin. Atorvastatin có thể gây tăng transaminase (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

Tiền thân trong khi sử dụng atorvastatin ở bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho các bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hay tăng transaminase dai dẳng không giải thích được (xem phần **Chống chỉ định**).

Ảnh hưởng trên cơ xương

Đã có báo cáo đau cơ ở các bệnh nhân sử dụng atorvastatin (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Nôn xit nghiệm creatin phosphokinase (CPK) trước khi điều trị trong trường hợp rối loạn chức năng thận, nhức khớp, 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 bị bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, nếu kết quả CPK > 5 lần giới hạn trên mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin. Bệnh cơ, được xác định là đau cơ hay yếu cơ do kèm theo tăng creatin phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN), cần được xem xét ở tất cả bệnh nhân nào có đau cơ lan tỏa, nhay cảm đau hay yếu cơ và/hoặc tăng đáng kể CPK. Cần khuyến khích bệnh nhân báo cáo ngay nếu họ bị đau, ngứa, cảm đau, yếu cơ không giải thích được, đặc biệt là có kèm theo một cơn yếu sức. Nên ngừng điều trị với atorvastatin nếu xuất hiện CPK tăng đáng kể hoặc nếu có chẩn đoán hay nghi ngờ cơ bệnh cơ. Nếu có xuất hiện bệnh cơ trong quá trình điều trị với các thuốc thuộc nhóm này sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, dẫn chất acid fibrin, erythromycin, niacin, các thuốc kháng nấm nhóm azol, calcitonin, nifedipine, baceprevir hoặc phối hợp giữa lopirnavir/ritonavir. Nhiều thuốc trong số các thuốc trên (đặc biệt chuyển hóa tại cytochrom P450 3A4 và/hoặc qua trình vận chuyển thuốc CYP 3A4) là isozyme đầu tiên của các dẫn chất biệt có tham gia chuyển hóa sinh học atorvastatin. Các bác sĩ khi xem xét việc điều trị phối hợp giữa atorvastatin và các dẫn chất acid fibrin, gemfibrozil, erythromycin, các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc kháng nấm nhóm azol, hay sử dụng thuốc hạ lipid máu niacin liều cao (> 1 g/ngày), calcitonin cần nhận thận trọng các tác dụng phụ và nếu có thể có và cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của đau cơ, nhay cảm đau hay yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu của đợt điều trị và trong suốt kỳ giai đoạn điều chỉnh liều tăng lên của cả hai thuốc. Do vậy, cần phải cân nhắc liều khởi đầu và liều duy trì thấp hơn khi cần đồng thời atorvastatin với các thuốc đã cấp ở trên. Không nên sử dụng đồng thời atorvastatin và acid folic, vì vậy khuyến cáo ngừng tạm thời atorvastatin trong khi dùng acid folic (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**). Trong các trường hợp này, có thể cần nhắc việc xác định chỉ số creatin phosphokinase (CPK), nhưng không cần đảm bảo chẩn rằng việc theo dõi như vậy sẽ giúp nhận biết được bệnh cơ trên trọng. Atorvastatin có thể gây tăng creatin phosphokinase (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

Cũng như các thuốc khác trong nhóm này, đã có báo cáo (rất hiếm) các trường hợp tiêu hủy cơ vân kèm theo suy thận cấp thể phát sau triglycidin máu. Tiền sử suy thận có thể là 1 yếu tố nguy cơ gây tăng tiêu hủy cơ vân. Cần kiểm soát chặt chẽ ảnh hưởng đối với cơ xương trên những bệnh nhân này. Cần ngừng tạm thời hoặc ngừng hẳn việc điều trị bằng atorvastatin ở tất cả bệnh nhân nào có các tình trạng trên, nghiêm trọng gây rã rời cơ bệnh cơ hoặc có yếu tố rủi ro đã đến đến suy thận thất bại sau liệu trị hay cơ vân (ví dụ: nhiễm khuẩn cấp tính nặng, giảm huyết áp, phẫu thuật lớn, chấn thương, các rối loạn về chuyển hóa, nội tiết và điện giải nặng và các cơn động kinh không được kiểm soát).

Đột quỵ xuất huyết

Phân tích post hoc của 1 nghiên cứu lâm sàng trên 4.731 bệnh nhân không có bệnh mạch vành, đã bị đột quỵ hay có cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) trong 6 tháng trước đó và bắt đầu dùng atorvastatin 80 mg cho thấy tỷ lệ đột quỵ xuất huyết ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg cao hơn so với nhóm dùng liều thấp (55 bệnh nhân dùng atorvastatin so với 33 bệnh nhân dùng liều thấp). Bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trong danh sách dường như có nguy cơ tăng đột quỵ xuất huyết tại phổi (7 bệnh nhân dùng atorvastatin so với 2 bệnh nhân dùng liều thấp). Tuy nhiên, những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin 80 mg, bất kỳ loại đột quỵ nào (265 so với 311) và bệnh mạch vành (123 so với 204) đều ít gặp hơn (xem phần **Đặc tính dược lý học: Đột quỵ tại phổi**).

Chức năng mắt

Đã có báo cáo về tăng mức độ hemoglobin A1c (HbA1c) và đường huyết khi dùng atorvastatin ở các bệnh nhân có bệnh tiểu đường. Cần cân nhắc khi dùng thuốc nhóm statin trên bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tiểu đường. Thuốc thuộc nhóm statin và/hoặc có nguy cơ các tác dụng không mong muốn đối với hệ thống cơ, viêm cơ, đặc biệt với các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như bệnh tiểu đường, bệnh thận, bệnh xương khớp nặng, bệnh nhân bị bệnh thận. Cần theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn trong quá trình dùng thuốc.

Trước khi điều trị, xét nghiệm creatin kinase (CK) nên được tiến hành trong trường hợp khả năng xảy ra tương tác thuốc và trên một số bộ phận bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này, nên cân nhắc khi khởi đầu và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi sử dụng statin. Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ 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.

Điều trị đồng thời với các thuốc khác
Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi atorvastatin được cho dùng đồng thời với một số thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như chất ức chế men gan CYP 3A4 hoặc protein vận chuyển (ví dụ cyclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, zalcitabine, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole và chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...). Nguy cơ mức bệnh cơ có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các dẫn chất acid fibrin khác, baceprevir, erythromycin, niacin, ezetimibe, telaprevir hoặc kết hợp lopirnavir/ritonavir. Nếu có thể, nên xem xét các liệu pháp khác (không tương tác) thay vì các thuốc này.

Trong các trường hợp cần cho dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên cân nhắc thận trọng lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời. Khi bệnh nhân được cho dùng các thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên dùng liều atorvastatin tối đa thấp hơn. Ngoài ra, trong trường hợp dùng chất ức chế CYP3A4 mạnh, nên cân nhắc dùng liều khởi đầu atorvastatin thấp hơn và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Không dùng đồng thời atorvastatin với các chế phẩm chứa acid folic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngưng điều trị bằng acid folic. Ở bệnh nhân cần sử dụng acid folic toàn thân, nên ngưng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid folic. Đã có báo cáo bị tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân được cho dùng kết hợp acid folic và statin (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**). Khuyến khích bệnh nhân nên thận trọng và nếu cần thì ngừng hẳn hoặc có thể kỳ triệu chứng như yếu cơ, đau hoặc tăng nhay cảm (đau khi tiếp xúc).

Điều trị bằng statin có thể được tiếp tục bảy ngày sau liều acid folic cuối cùng. Trong các trường hợp ngoại lệ, nếu cần dùng acid folic toàn thân kéo dài, ví dụ như để điều trị nhiễm trùng nặng, thì nên cân nhắc dùng đồng thời atorvastatin và acid folic trong thời gian tiếp tục và/hoặc sử dụng sự giám sát y tế chặt chẽ.

Bệnh thận
Không quan sát thấy có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào lên sự tăng trưởng và trưởng thành giới tính trong một nghiên cứu 3 năm do bệnh nhân giả sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá theo giai đoạn dậy thì Tanner, và đo chiều cao và cân nặng (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

Bệnh phổi
Các trường hợp đặc biệt ở bệnh phổi đã được báo cáo với một số statin. Các bệnh nhân có tiền sử bệnh phổi nặng (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Các dấu hiệu tiêu biểu có thể bao gồm khó thở, khó khăn và suy giảm sức khỏe tổng thể (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ một bệnh nhân đã xuất hiện bệnh phổi, nên ngưng dùng statin.

Làm quen đến sử dụng lactose
Do có thể được lactose trong thành phần, không nên sử dụng ở bệnh nhân có vấn đề về dùng nạp lactose, thiếu hụt men lactase hoặc bị rối loạn hấp thụ glucose - galactose.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ
Chống chỉ định atorvastatin trong thời kỳ mang thai. Phụ nữ có khả năng có thai nên sử dụng các biện pháp ngừa thai đầy đủ. Chỉ sử dụng atorvastatin cho các phụ nữ ở độ tuổi sinh sản nếu các bệnh nhân này chắc chắn không có thai và sau khi đã được thông báo về các rủi ro có thể xảy ra đối với phôi thai.

Chống chỉ định atorvastatin trong thời gian cho con bú. Còn chưa biết liệu thuốc này có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do có khả năng xuất hiện các tác dụng không mong muốn cho trẻ đang cho bú bị mẹ, nên cân nhắc ngưng tạm thời hay ngừng hẳn việc cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC
Chưa được biết.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC
Tương tác thuốc
Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời với atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là một cơ chất của protein vận chuyển, ví dụ như protein vận chuyển chất hấp thụ từ tế bào gan OATP1B1. Việc dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bị bệnh cơ. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc khác có khả năng gây bệnh cơ như các dẫn xuất của acid fibrin và ezetimibe (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Chỉ định của CYP3A4
Chỉ định của CYP3A4 mạnh đã được chứng minh làm tăng rõ rệt nồng độ atorvastatin (xem bảng 1 và thông tin cụ thể bên dưới). Nên tránh dùng đồng thời các thuốc là chất CYP3A4 mạnh với atorvastatin, ví dụ cyclosporin, clarithromycin, delavirdin, zalcitabine, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole và chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir... Nguy cơ mức bệnh cơ có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các dẫn chất acid fibrin khác, baceprevir, erythromycin, niacin, ezetimibe, telaprevir hoặc kết hợp lopirnavir/ritonavir. Nếu có thể, nên xem xét các liệu pháp khác (không tương tác) thay vì các thuốc này.

Chỉ định của CYP3A4
Chỉ định của CYP3A4 mạnh đã được chứng minh làm tăng rõ rệt nồng độ atorvastatin (xem bảng 1 và thông tin cụ thể bên dưới). Nên tránh dùng đồng thời các thuốc là chất CYP3A4 mạnh với atorvastatin, ví dụ cyclosporin, clarithromycin, delavirdin, zalcitabine, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole và chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir... Nguy cơ mức bệnh cơ có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các dẫn chất acid fibrin khác, baceprevir, erythromycin, niacin, ezetimibe, telaprevir hoặc kết hợp lopirnavir/ritonavir. Nếu có thể, nên xem xét các liệu pháp khác (không tương tác) thay vì các thuốc này.

Đề xuất tạm thời

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THUỐC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Atorvastatin calcium 10 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, avicel, calci carbonat, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, polysorbate 80, magnesi stearat.

DANG BẢO CHẾ: Viên nén.

Màu sắc của viên nén: Viên nén trắng, màu trắng ngà, một mặt viên nhẵn, một mặt viên có số 10, cạnh và thành viên nhẵn mịn.

Chỉ định

Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị cho các bệnh nhân bị tăng cholesterol toàn phần (C - toàn phần), cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL - C), apolipoprotein B (apo B) và triglycerid (TG) và giúp làm tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL - C) ở các bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (tăng cholesterol máu có tính gia đình di truyền) và không có tính gia đình), tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp), (nhóm IIa và IIb theo phân loại của Fredrickson), tăng triglycerid máu (nhóm IV, theo phân loại của Fredrickson) và ở các bệnh nhân có rối loạn betalipoprotein máu (nhóm III theo phân loại Fredrickson) mà không có đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn.

Atorvastatin cũng được chỉ định để làm giảm C - toàn phần và LDL - C ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử.

Dự phòng biến chứng tim mạch

Đối với những bệnh nhân không có biểu hiện tim mạch (CVD) rõ ràng trên lâm sàng, và những bệnh nhân có hoặc không có rối loạn lipid máu, nhưng có các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch vành (CHD) như hút thuốc, tăng huyết áp, đái tháo đường, HDL - C thấp, hoặc những bệnh nhân tiền sử gia đình mắc bệnh mạch vành giai đoạn sớm, atorvastatin được chỉ định để:

- Giảm nguy cơ tử vong do bệnh mạch vành và nhồi máu cơ tim (M).
- Giảm nguy cơ đột quỵ.
- Giảm nguy cơ cho quá trình tái thông mạch và cơn đau thắt ngực.
- Đối với những bệnh nhân có biểu hiện mạch vành rõ ràng trên lâm sàng, atorvastatin được chỉ định để:
- Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim.
- Giảm nguy cơ đột quỵ.
- Giảm nguy cơ cho quá trình tái thông mạch.
- Giảm nguy cơ phải nhập viện do suy tim sung huyết (CHF).
- Giảm nguy cơ đau thắt ngực.

Ở trẻ em (10 - 17 tuổi)

Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng nhằm làm giảm cholesterol toàn phần, LDL - C và apo B ở trẻ em trai và trẻ em gái đã có kinh nguyệt từ 10 - 17 tuổi có tình trạng tăng cholesterol máu có tính gia đình di truyền và sau khi điều trị bằng chế độ ăn kiêng thích hợp bệnh nhân vẫn còn những đặc điểm dưới đây:

- Mức LDL - C vẫn > 190 mg/dl, hoặc
- Mức LDL - C vẫn > 160 mg/dl, và
- Có tiền sử gia đình có bệnh tim mạch sớm hoặc
- Có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch khác.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Tổng quát

Trước khi tiến hành điều trị với atorvastatin, cần cố gắng kiểm soát tình trạng tăng cholesterol máu bằng chế độ ăn hợp lý, tập thể dục và giảm cân ở các bệnh nhân béo phì và điều trị các bệnh lý cơ bản. Các bệnh nhân nên duy trì chế độ ăn tiêu chuẩn giảm cholesterol trong quá trình điều trị bằng atorvastatin.

Liều dùng nằm trong khoảng 10 mg đến 80 mg một lần mỗi ngày. Có thể sử dụng các liều atorvastatin vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, có kèm theo hay không kèm theo thức ăn. Liều dùng khởi đầu và duy trì nên được cụ thể hóa cho từng bệnh nhân tùy theo mức LDL - C ban đầu, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Sau khi khởi đầu điều trị và/hoặc trong quá trình chuẩn liều của atorvastatin, cần phân tích nồng độ lipid trong vòng từ 2 đến 4 tuần và theo dõi điều chỉnh liều cho phù hợp.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp): Phần lớn các bệnh nhân đều được kiểm soát với liều 10 mg atorvastatin 1 lần mỗi ngày. Đáp ứng điều trị xuất hiện rõ ràng trong vòng 2 tuần và đáp ứng tối đa thường đạt được trong vòng 4 tuần. Đáp ứng này được duy trì trong quá trình sử dụng dài hạn.

Tăng cholesterol máu do tình gia đình đồng hợp tử: Hiện chỉ có dữ liệu giới hạn (xem phần **Độc tính được liệt kê**). Liều dùng của atorvastatin trên bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử là 10 mg đến 80 mg/ngày. Trên những bệnh nhân này nên dùng atorvastatin phối hợp với các liệu pháp hạ lipid máu khác (ví dụ như statin LDL) hoặc sử dụng khi không còn các liệu pháp khác.

Phòng bệnh tim mạch: Trong thí nghiệm chính về phòng bệnh tim mạch, liều dùng là 10 mg/ngày. Có thể tăng liều để đạt nồng độ cholesterol (LDL - C) theo hướng dẫn hiện hành.

Bệnh nhân tăng cholesterol máu

Việc sử dụng thuốc trên bệnh nhân bị cần được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tăng lipid máu ở bệnh nhân và cần thường xuyên đánh giá tiến trình điều trị.

Với các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu có tính chất gia đình di truyền từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin là 10 mg mỗi ngày (xem phần **Độc tính được liệt kê**). Có thể tăng liều hàng ngày lên đến 80 mg theo mức đáp ứng và khả năng dung nạp thuốc.

Cần điều chỉnh liều dùng trên từng độ tuổi bệnh nhân theo mục tiêu điều trị khuyến cáo. Các đợt điều chỉnh phải được thực hiện theo các khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Việc điều chỉnh liều dùng đến 80 mg mỗi ngày được cân nhắc ở độ tuổi lớn hơn và ở độ tuổi lớn hơn chỉ ở các nghiên cứu trên bệnh nhân bị tăng cholesterol máu có tính gia đình di truyền (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc và Độc tính được liệt kê**).

Có ít dữ liệu về an toàn và hiệu quả trên trẻ em bị tăng cholesterol máu có tính gia đình di truyền từ 10 tuổi trở lên thu được từ các nghiên cứu trên trẻ em. Atorvastatin không được chỉ định điều trị cho bệnh nhân dưới 10 tuổi. Dữ liệu này có được mở ra trong tương lai.

Tác dụng không mong muốn của thuốc, Độc tính được liệt kê và Độc tính được động học nhưng không có khuyến cáo về liều dùng.

Các dạng báo cáo khác biệt khác có thể thích hợp hơn cho nhóm bệnh nhân này.

Sử dụng trên bệnh nhân suy gan: Tiền thân trong khi sử dụng atorvastatin ở các bệnh nhân suy gan (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Độc tính được liệt kê**). Các nhóm đối tượng đặc biệt. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin trên những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển (xem phần **Chống chỉ định**).

Sử dụng trên bệnh nhân suy thận: Bệnh nhân không lâm ảnh hưởng đến nồng độ atorvastatin trong huyết tương hay mức độ giảm LDL - C của atorvastatin. Do đó không cần phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân này (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Sử dụng trên người cao tuổi: Độc tính về an toàn và hiệu quả của thuốc ở những bệnh nhân trên 70 tuổi sử dụng mức liều khuyến cáo là tương tự so với nhóm đối tượng tổng quát (xem phần **Độc tính được động học: Các nhóm đối tượng đặc biệt**).

Dùng phối hợp với các thuốc khác

Ở bệnh nhân dùng cyclosporin hoặc chất ức chế protease HIV (ritonavir và lopinavir) hoặc chất ức chế protease viêm gan C (telaprevir), nên tránh điều trị bằng atorvastatin.

Ở bệnh nhân bị HIV dùng lopinavir kết hợp với ritonavir, nên thận trọng khi kê toa atorvastatin và sử dụng liều cần thiết thấp nhất. Ở bệnh nhân dùng clarithromycin, itraconazole hoặc ở bệnh nhân bị HIV dùng kết hợp saquinavir và ritonavir, darunavir và ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir và ritonavir, điều trị bằng atorvastatin nên giới hạn ở liều 20 mg và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng liều atorvastatin cần thiết thấp nhất.

Ở bệnh nhân dùng chất ức chế protease HIV là nelfinavir hoặc chất ức chế protease viêm gan C là baceprevir, điều trị bằng atorvastatin nên giới hạn ở liều 40 mg và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng liều atorvastatin cần thiết thấp nhất (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc: Ảnh hưởng trên cơ xương, và Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Hoặc theo chỉ dẫn của Thầy thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định atorvastatin ở các bệnh nhân có:

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

Bệnh gan tiến triển hay tăng da dị ứng không giải thích được transaminase huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN), hoặc ở những bệnh nhân: Có thai, đang cho con bú, hay có khả năng mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ. Chỉ sử dụng atorvastatin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh sản nếu các bệnh nhân đó chắc chắn không mang thai và sau khi đã được thông báo về các rủi ro có thể xảy ra đối với phôi thai.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng trên gan

Cũng như các thuốc hạ lipid khác cùng nhóm, sau khi điều trị bằng atorvastatin đã có báo cáo về trường hợp tăng transaminase huyết thanh ở mức độ vừa phải (vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]). Chức năng gan đã được theo dõi trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng atorvastatin với các liều 10 mg, 20 mg, 40 mg và 80 mg trước khi công nhận sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Tăng da dị ứng transaminase huyết thanh (vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]) ở 2 hay 3 lần đợt xuất hiện ở 0,7% các bệnh nhân sử dụng atorvastatin trong các nghiên cứu lâm sàng này. Tỷ lệ xuất hiện các xét nghiệm bất thường này lần lượt là 0,2%; 0,2%; 0,6% và 2,3% tương ứng với các liều 10 mg, 20 mg, 40 mg và 80 mg. Nhìn chung các trường hợp tăng men gan này không liên quan tới vàng da hay các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng khác. Khi giảm liều atorvastatin hay ngừng uống hay ngừng điều trị bằng atorvastatin thì transaminase trở lại mức bình thường trước khi điều trị. Phần lớn các bệnh nhân tiếp tục được điều trị bằng atorvastatin với liều giảm xuống mà không có gì chẳng hạn.

hỗn hợp, atorvastatin làm giảm C - toàn phần, LDL - C và apo B. Atorvastatin cũng làm giảm cholesterol lipoprotein tỉ trọng rất thấp (VLDL - C) và triglycerid, và làm tăng nhẹ HDL - C. Atorvastatin làm giảm cholesterol và lipoprotein huyết tương bằng cách ức chế men khử HMG - CoA reductase và quá trình tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách làm tăng số lượng các thụ thể LDL tại gan trên bề mặt để làm tăng quá trình thu hồi và chuyển hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm quá trình sản xuất LDL và số lượng các tiểu phần LDL. Atorvastatin làm tăng mạnh và duy trì hoạt tính của thụ thể LDL kèm theo các thay đổi có lợi về chất lượng của các tiểu phần LDL lâu thời gian. Atorvastatin có hiệu quả trong việc giảm LDL ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu do tình gia đình đồng hợp tử, nhóm đối tượng không đáp ứng với các thuốc điều trị hạ lipid.

Atorvastatin và một số chất chuyển hóa của nó có hoạt tính được lý ở người. Vì tác dụng chủ yếu của atorvastatin là ở gan, đây là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và đào thải LDL - C. Hiệu quả giảm LDL - C tương quan chặt chẽ với liều thuốc sử dụng hơn là với nồng độ thuốc trong tuần hoàn. Cần dựa trên đáp ứng điều trị để quyết định liều dùng cho từng bệnh nhân (xem phần **Liều dùng và cách dùng**).

Trong một nghiên cứu mang tính chất tử thi trên các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu có tình gia đình đồng hợp tử, phần lớn các bệnh nhân đáp ứng với liều 80 mg atorvastatin với mức độ giảm LDL - C lớn hơn 15% (18% - 45%).

Trong một nghiên cứu đánh giá đáp ứng theo liều, atorvastatin (10 - 80 mg) làm giảm cholesterol toàn phần (30% - 46%), LDL - C (41% - 61%), apoB (34% - 50%) và TG (14% - 33%). Các kết quả này đạt ý nghĩa thống kê ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tình gia đình dị hợp tử, các thể tăng cholesterol máu không có tình gia đình và tăng lipid máu hỗn hợp, gồm cả các bệnh nhân đã điều trị bằng thuốc hạ lipid khác.

Ở các bệnh nhân bị tăng triglycerid máu đơn độc, atorvastatin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL - C, VLDL - C, apoB, TG và cholesterol không phải HDL - C và làm tăng HDL - C. Ở các bệnh nhân có rối loạn betalipoprotein máu, atorvastatin làm giảm cholesterol lipoprotein tỉ trọng trung bình (HDL - C).

Ở các bệnh nhân có tăng lipoprotein máu nhóm IIa và IIb theo phân loại của Fredrickson, được thu thập từ 24 nghiên cứu có đối chứng, tỉ lệ tăng HDL - C trung bình theo phần trăm là 16%. Ở các bệnh nhân đã điều trị với atorvastatin (10 mg - 80 mg) là 5,1% đến 8,7% theo cách tính không phụ thuộc theo liều. Ngoài ra, khi phân tích các dữ liệu thu được này đã cho thấy có sự giảm tỉ lệ theo liều một cách đáng kể về các tỉ số cholesterol toàn phần/HDL - C và LDL - C/HDL - C liên tục nằm trong các khoảng từ -29% đến -44% và từ -37% đến -55% một cách tương ứng.

Ảnh hưởng của atorvastatin trên các biến cố tim mạch có ý nghĩa thống kê đã được nghiên cứu trong nghiên cứu giảm thiểu mức độ có tim mạch bằng cách hạ tích các cholesterol (MIRACL). Đây là một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát với giả được trên 3.086 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp: đau thắt ngực không ổn định hay nhồi máu cơ tim không có sóng Q. Các bệnh nhân được điều trị bằng chế độ chăm sóc chuẩn, bao gồm cả chế độ ăn, và hoặc atorvastatin 80 mg mỗi ngày hoặc giả được trong khoảng thời gian trung bình là 16 tuần. Mức LDL - C, cholesterol toàn phần, HDL - C và triglycerid cuối cùng lần lượt tương ứng là 72 mg/dL, 147 mg/dL, 43 mg/dL, 139 mg/dL ở nhóm sử dụng atorvastatin và lần lượt là 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL và 187 mg/dL ở nhóm dùng giả được. Atorvastatin làm giảm đáng kể nguy cơ các biến cố tim mạch có ý nghĩa thống kê ở tất cả các mức LDL - C ban đầu. Ngoài ra, atorvastatin cũng làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ và tỉ lệ tử vong do nhồi máu cơ tim hoặc do các bệnh nhân có nhồi máu cơ tim không có sóng Q và các bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định, cũng như ở cả nam và nữ, và ở các bệnh nhân < 65 tuổi cũng như ở các bệnh nhân > 65 tuổi.

Phòng ngừa biến chứng tim mạch

Ảnh hưởng của atorvastatin lên bệnh mạch vành từ vọng và không từ vọng được đánh giá trên 10.305 bệnh nhân tăng huyết áp trong độ tuổi từ 40 đến 60 (trung bình 63 tuổi), trước đây không có nhồi máu cơ tim và có nồng độ C - toàn phần (TC) < 6,5 mmol/L (251 mg/dL) trong nghiên cứu ASCOT - LLA (Anglo - Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Ngoài ra, các bệnh nhân có ít nhất ba trong số các yếu tố nguy cơ về tim mạch (CV) dưới đây: nam giới trên 55 tuổi, hút thuốc, bị bệnh đại tiểu đường, tiền sử bệnh mạch vành có mối quan hệ chặt chẽ với bệnh nhân, cholesterol toàn phần, lipoprotein tỉ trọng cao (HDL) > 6, bệnh mạch ngoại biên, phì đại thất trái, có bệnh mạch não trước, điện tâm đồ (ECG) đặc trưng bất thường, protein niệu/albumin niệu. Trong nghiên cứu có kiểm soát với giả được, mọi đối tượng, bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc hạ huyết áp (bệnh nhân không bị bệnh đại tiểu đường có huyết áp đích < 140/90 mmHg, bệnh nhân bị bệnh đại tiểu đường có huyết áp đích < 130/80 mmHg) và được chỉ định atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n = 5.168) hoặc giả được (n = 5.137). Nghiên cứu ASCOT - LLA đã dừng lại sớm hơn sau 3,3 năm thay vì 5 năm do tác động của việc điều trị atorvastatin so với giả được vượt quá ngưỡng có ý nghĩa trong đánh giá thời gian chuyển tiếp. Ngoài ra, huyết áp được kiểm soát tốt và tương tự trên những bệnh nhân được chỉ định atorvastatin làm giảm mức độ của các biến chứng sau:

Các biến cố	Giảm nguy cơ (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả được)	Giá trị p
Biến cố mạch vành (bệnh mạch vành từ vọng và nhồi máu cơ tim không từ vọng)	36%	100 so với 154	0,0005
Các biến cố tim mạch bất kỳ và quá trình tái thông mạch	20%	389 so với 483	0,0008
Các biến cố mạch vành	29%	178 so với 247	0,0006
Đột quỵ từ vọng và không từ vọng	26%	89 so với 119	0,0332

* Mức độ tỉ lệ giảm đột quỵ từ vọng và không từ vọng không đạt tới mức có ý nghĩa được xác định trước (p = 0,01), xu hướng khả quan được quan sát thấy với tỉ lệ giảm nguy cơ tương đối 26%.

Từ vọng chung và từ vọng liên quan tới tim mạch không đáng kể mặc dù quan sát thấy xu hướng khả quan. Trong nghiên cứu vai trò của atorvastatin trên đại tiểu đường (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study - CARDS), vai trò của atorvastatin đối với bệnh tim mạch từ vọng và không từ vọng được đánh giá trên 2.838 bệnh nhân tuổi từ 40 - 75 bị đại tiểu đường type 2 không có tiền sử bệnh tim mạch và mức LDL < 4,14 mmol/L (160 mg/dL) và TG < 6,78 mmol/L (600 mg/dL). Thêm vào đó, tất cả những bệnh nhân đã có ít nhất một trong những yếu tố nguy cơ sau: Tăng huyết áp, đang hút thuốc, bệnh viêm mạch, albumin niệu thấp hoặc albumin niệu cao.

Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm có kiểm soát bằng giả được, trong đó bệnh nhân được chỉ định atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n = 1.428) hoặc giả được (n = 1.410) trong thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm. Do hiệu quả điều trị của atorvastatin lên tiêu chí chính quá rõ ràng nên nghiên cứu CARDS kết thúc 2 năm sớm hơn so với dự kiến. Các tác dụng giảm nguy cơ tương đối và tuyệt đối của atorvastatin được trình bày như dưới đây:

Các biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả được)	Giá trị p
Các biến cố tim mạch chính (nhồi máu cơ tim từ vọng và không từ vọng, nhồi máu cơ tim thầm lặng, từ vọng do bệnh mạch vành cấp, đau thắt ngực không ổn định, phẫu thuật bắc cầu mạch vành, nong mạch vành qua da, tái thông mạch, đột quỵ)	37%	83 so với 127	0,0010
Nhồi máu cơ tim (nhồi máu cơ tim từ vọng và không từ vọng, nhồi máu cơ tim thầm lặng)	42%	38 so với 64	0,0070
Đột quỵ (từ vọng và không từ vọng)	48%	21 so với 39	0,0163

Không có bằng chứng về sự khác nhau trong điều trị ảnh hưởng bởi giới, tuổi hoặc mức LDL - C.

Giảm nguy cơ biến cố từ vọng 27% (82 trường hợp từ vọng ở nhóm giả được so với 61 trường hợp từ vọng ở nhóm điều trị) được quan sát với giới hạn có ý nghĩa thống kê (p = 0,0592). Tỉ lệ tổng quát của những tác dụng có hại hoặc những tác dụng có hại nghiêm trọng tương tự giữa các nhóm điều trị.

Vai trò đồng mạch

Trong nghiên cứu vai trò của đồng mạch bằng cách hạ tích các cholesterol (REVERSAL), tác động của atorvastatin 80 mg và pravastatin 40 mg đối với sự đồng mạch bằng cách hạ tích các lipid bị lắng đọng ở thành động mạch (IVUS) trong khi chụp X - quang mạch máu trên những bệnh nhân có bệnh mạch vành. Đây là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có kiểm soát, 502 bệnh nhân có sóng siêu âm nội mạch ở mức cơ bản tại thời điểm 18 tháng. Trong nhóm dùng atorvastatin (n = 253), sự thay đổi phần trăm trung bình từ mức cơ bản trong thời gian theo dõi là 0,4% (tỷ lệ giảm từ 0,4% - 0,9%) ở nhóm dùng atorvastatin và +2,7% (p = 0,001) ở nhóm dùng pravastatin (n = 249). Khi so sánh với pravastatin, hiệu quả tác động của atorvastatin có ý nghĩa thống kê (p = 0,02).

Ở nhóm dùng atorvastatin, LDL - C giảm xuống mức trung bình 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) từ mức cơ bản 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28), ở nhóm dùng pravastatin LDL - C giảm xuống mức trung bình 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) từ mức cơ bản 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 26) từ mức cơ bản < 0,0001. Atorvastatin cũng làm giảm đáng kể C - toàn phần 34,1%.

ứng C (CRP) giảm trung bình 36,4% ở nhóm dùng atorvastatin so với giảm 5,2% ở nhóm dùng pravastatin (p < 0,0001).

Bộ an toàn và dung nạp của 2 nhóm điều trị có thể so sánh được.

Đột quỵ tái phát

Trong nghiên cứu phòng đột quỵ bằng cách hạ tích các cholesterol (SPARCL), đánh giá hiệu quả của atorvastatin 80 mg mỗi ngày hoặc giả được trên 4.731 bệnh nhân bị đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua trong 6 tháng trước và không có tiền sử bệnh mạch vành. Những bệnh nhân này 60% là nam giới, từ 21 đến 92 tuổi (trung bình 63 tuổi), có mức LDL trung bình là 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Nồng độ trung bình của LDL - C là 73 mg/dL (1,9 mmol/L) trong quá trình điều trị bằng atorvastatin và 129 mg/dL (3,3 mmol/L) trên quá trình điều trị bằng giả được. Thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm.

Atorvastatin 80 mg làm giảm nguy cơ của tiểu chi chính: đột quỵ từ vọng và không từ vọng 15% (tỉ lệ rủi ro (HR) 0,85, khoảng tin cậy (CI) 95% 0,72 - 1,00, p = 0,05 hoặc tỉ lệ rủi ro (HR) 0,84, khoảng tin cậy (CI) 95% 0,71 - 0,99, p = 0,03 sau khi điều chỉnh các yếu tố cơ bản) so với giả được. Atorvastatin 80 mg làm giảm đáng kể nguy cơ các biến cố mạch vành chính (tỉ lệ rủi ro (HR) 0,87, khoảng tin cậy (CI) 95% 0,51 - 0,89, p = 0,006), bất kỳ hiện tượng bệnh mạch vành nào (tỉ lệ rủi ro (HR) 0,80, khoảng tin cậy (CI) 95% 0,48 - 0,74, p = 0,001) và quá trình tái thông mạch (tỉ lệ rủi ro (HR) 0,57, khoảng tin cậy (CI) 95% 0,44 - 0,74, p < 0,001).

Trong một phân tích post - hoc, atorvastatin 80 mg làm giảm tỉ lệ đột quỵ thiếu máu cục bộ (218/2.365, 9,2% so với 274/2.366, 11,6% p = 0,01) và tăng tỉ lệ đột quỵ xuất huyết (55/2.365, 2,3% so với 33/2.366, 1,4%, p = 0,02) so với giả được. Tỉ lệ đột quỵ xuất huyết 1 vùng phụ thuộc giữa các nhóm (17 người dùng atorvastatin so với 18 người dùng giả được). Quan sát thấy nguy cơ các biến cố tim mạch giảm ở tất cả các nhóm bệnh nhân dùng atorvastatin 80 mg ngoại trừ những bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu có đột quỵ xuất huyết v đã có đột quỵ xuất huyết tái phát (7 người dùng atorvastatin so với 2 người dùng giả được).

Những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin 80 mg bị đột quỵ ít hơn, do là bất kỳ loại đột quỵ nào (266 người dùng atorvastatin so với 31 người dùng giả được) và bị các biến cố mạch vành ít hơn (123 người dùng atorvastatin so với 204 người dùng giả được). Tỉ lệ tử vong do nhồi máu cơ tim và tử vong do các biến cố mạch vành (216 người dùng atorvastatin so với 211 người dùng giả được). Tỉ lệ toàn bộ các tác dụng phụ giống nhau giữa các nhóm điều trị.

Phòng ngừa tái phát các biến cố tim mạch

Trong nghiên cứu phòng tái phát các biến cố tim mạch (Treating to New Targets Study - TNT), hiệu quả của liều atorvastatin 80 mg/ ngày so với atorvastatin 10 mg/ ngày trên các biến cố tim mạch được đánh giá trên 10.001 đối tượng (94% da trắng, 81% nam giới, 38% bệnh nhân > 65 tuổi) có biểu hiện lâm sàng bệnh mạch vành và trước đây đã đạt được mức LDL - C < 130 mg/dL sau khi dùng atorvastatin 10 mg/ ngày trong ít nhất 6 tuần. Các bệnh nhân này được chỉ định ngẫu nhiên liều atorvastatin 10 mg/ ngày hoặc liều atorvastatin 80 mg/ ngày và thời gian điều trị trung bình 4,9 năm. Nồng độ trung bình LDL - C, C - toàn phần, TG, cholesterol HDL và cholesterol không HDL vào tuần 12 lần lượt là 73 mg/dL, 145 mg/dL, 45 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL và 47 mg/dL, trong thời gian điều trị bằng atorvastatin 10 mg và lần lượt là 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL và 48 mg/dL trong thời gian điều trị bằng atorvastatin 10 mg.

Điều trị bằng atorvastatin với liều 80 mg/ ngày làm giảm đáng kể tỉ lệ các biến cố tim mạch chính (434 biến cố ở nhóm dùng liều 80 mg/ ngày so với 548 biến cố ở nhóm dùng liều 10 mg/ ngày) cũng với nguy cơ tương đối 22%.

Atorvastatin 80 mg làm giảm đáng kể các nguy cơ sau:

Tiểu chi chính có ý nghĩa	Atorvastatin 10 mg (N = 5.006)	Atorvastatin 80 mg (N = 4.995)	HR* (95% CI)
Tiểu chi chính [†]	n (%)	n (%)	
Biến cố tim mạch chính đầu tiên	548 10,9	434 8,7	0,78 (0,69 - 0,89)
Tổng hợp các tiểu chi chính			
Nhồi máu cơ tim không từ vọng	308 6,2	243 4,9	0,78 (0,66 - 0,93)
Đột quỵ (từ vọng và không từ vọng)	155 3,1	117 2,3	0,75 (0,59 - 0,96)
Tiểu chi chính ^{††}			
Suy tim sung huyết đầu tiên phải nhập viện	164 3,3	122 2,4	0,74 (0,59 - 0,94)
Phẫu thuật bắc cầu mạch vành đầu tiên hoặc thủ thuật tái thông mạch khác [‡]	904 18,1	667 13,4	0,72 (0,65 - 0,80)
Đau thắt ngực đầu tiên	615 12,3	545 10,9	0,88 (0,79 - 0,99)

* Atorvastatin 80 mg/ atorvastatin 10 mg

[†] Tiểu chi chính khác

^{††} Tiểu chi chính = từ vọng do bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim không từ vọng, ngừng tim hồi sức thành công, đột quỵ từ vọng và không từ vọng.

[‡] Tiểu chi chính không bao gồm tiểu chi phụ

Không tin cậy của các tiểu chi phụ không được điều chỉnh khi so sánh giữa.

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về các nguyên nhân gây tử vong giữa các nhóm điều trị: 282 (5,6%) ở nhóm dùng atorvastatin liều 1 mg/ ngày so với 284 (5,7%) ở nhóm dùng atorvastatin liều 80 mg/ ngày. Tỉ lệ các đối tượng tử vong do tim mạch bao gồm từ vọng do bệnh mạch vành và từ vọng do bệnh mạch vành từ vọng và không từ vọng là 10,9% ở nhóm dùng atorvastatin 10 mg và 8,7% ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg. Tỉ lệ các đối tượng tử vong không do tim mạch như nhồi máu cơ tim và các biến cố tim mạch khác là 18,1% ở nhóm dùng atorvastatin 10 mg và 13,4% ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg.

Trong nghiên cứu giảm các tiểu chi bằng cách hạ tích các lipid (IDEAL) điều trị bằng atorvastatin và với 80 mg/ ngày so với điều trị bằng simvastatin 20 mg đến 40 mg/ ngày trên 8.888 bệnh nhân từ 60 tuổi có tiền sử bệnh mạch vành để đánh giá mức độ giảm nguy cơ tim mạch. Bệnh nhân chủ yếu là nam giới (81%), da trắng (99%), có tuổi trung bình là 61,7 tuổi và LDL - C trung bình là 121,1 mg/dL, nồng độ lipid: 78% đã trị liệu bằng statin. Trong thử nghiệm tiến cứu, phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi đánh giá biến cố m (PROBE), bệnh nhân được theo dõi trong khoảng thời gian trung bình 4,8 năm. Nồng độ trung bình của LDL - C, C - toàn phần, TG, HDL - C và không HDL ở tuần thứ 12 lần lượt là 78 mg/dL, 145 mg/dL, 45 mg/dL, 115 mg/dL và 100 mg/dL trong suốt quá trình điều trị bằng atorvastatin 80 mg, và lần lượt là 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL và 132 mg/dL trong suốt quá trình điều trị bằng simvastatin 20 mg đến 40 mg.

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm điều trị ở các tiểu chi chính, tỉ lệ biến cố mạch vành chính đầu tiên (bệnh mạch vành từ vọng, nhồi máu cơ tim không từ vọng và ngừng tim hồi sức thành công) 411 (9,3%) ở nhóm dùng atorvastatin liều 80 mg/ ngày so với 463 (10,4%) ở nhóm dùng simvastatin 20 mg/ ngày đến 40 mg/ ngày, tỉ lệ rủi ro (HR) 0,89% khoảng tin cậy (CI) 95% (0,78 - 1,01, p = 0,07).

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm điều trị đối với tử vong do mọi nguyên nhân: 366 (8,2%) ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg/ ngày so với 374 (8,4%) ở nhóm dùng simvastatin 20 mg/ ngày đến 40 mg/ ngày. Tỉ lệ các đối tượng tử vong do tim mạch hay không liên quan tới tim mạch tương tự nhau ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg và nhóm dùng simvastatin 20 mg đến 40 mg.

Bệnh nh

Tăng cholesterol máu có tình gia đình dị hợp tử ở bệnh nhân từ 6 đến 17 tuổi

Một nghiên cứu 8 tuần, nhằm để đánh giá được đồng hợp, được thực hiện, độ an toàn và khả năng dung nạp atorvastatin được tiến hành trên trẻ em và thiếu niên bị tăng cholesterol máu có tình gia đình dị hợp tử đã được xác nhận về di truyền và LDL - C ban đầu > 4 mmol/L. Tổng cộng 39 trẻ em và thiếu niên, từ 6 đến 17 tuổi, được ghi danh vào nghiên cứu. Nhóm A bao gồm 15 trẻ em từ 6 đến 12 tuổi và có ghi đoạn di truyền Tanner 1. Nhóm B bao gồm 24 trẻ em, từ 10 đến 17 tuổi và Tanner > 2.

Liều ban đầu của atorvastatin là 5 mg mỗi ngày dùng một viên nhai trong nhóm A và 5 mg mỗi ngày dùng viên nén trong nhóm B. Liều atorvastatin được cho phép tăng gấp đôi nếu một đối tượng chưa đạt LDL - C mục tiêu là < 3,35 mmol/L và mức LDL - C vẫn không đạt được sau 4 tuần.

Giá trị trung bình của LDL - C, TC, VLDL - C và Apo B giảm mạnh nhất vào tuần 2 cho tất cả các đối tượng. Với các đối tượng được tiến hành phẫu thuật, quan sát thấy quan giảm mạnh nhất sau 2 tuần, trong tất cả các đối tượng đã điều trị, sau khi dùng atorvastatin. Mức giảm phần trăm trung bình của các thông số lipid là tương tự ở cả hai nhóm, bất kể các đối tượng tiếp tục sử dụng liều ban đầu hay tăng liều ban đầu lên gấp đôi. Ở tuần 8, trung bình, thay đổi phần trăm từ giá trị ban đầu của LDL - C và TC tương ứng là khoảng 40% và 30% trong các khoảng nồng độ thử nghiệm.

Trong một nghiên cứu thứ 2, nhằm mô, một nhóm, 271 trẻ em trai và trẻ em gái có tăng cholesterol máu có tình gia đình dị hợp tử đã được chọn và điều trị với atorvastatin trong thời gian từ 3 đến 3 năm. Tiêu chí chọn vào nghiên cứu yêu cầu được xác nhận có tăng cholesterol máu có tình gia đình dị hợp tử và LDL - C ban đầu > 4 mmol/L (khoảng 152 mg/dL). Nghiên cứu bao gồm 139 trẻ em từ 6 đến 17 tuổi được phân thành 2 giai đoạn Tanner 1 (thường từ 6 - 10 tuổi). Liều atorvastatin (1 viên nhai) khởi đầu là 5 mg (viên nhai) ở trẻ dưới 10 tuổi. Trẻ từ 10 tuổi trở lên được dùng liều khởi đầu 10 mg atorvastatin (1 viên nhai). Tất cả trẻ em có biến cố được điều chỉnh điều trị theo các đối tượng mục tiêu < 3,35 mmol/L LDL - C. Liều trung bình cho trẻ từ 6 - 9 tuổi là 19,6 mg và liều trung bình cho trẻ từ 10 tuổi trở lên là 23,3 mg.

Mức LDL - C (-1 SD) ban đầu là 6,12 (1,26) mmol/L, tức là khoảng 233 (48) mg/dL. Xem kết quả cuối cùng trong bảng dưới. Dữ liệu thu được cũng cho thấy không có ảnh hưởng của thuốc lên sự tăng trưởng hoặc sự phát triển (như chiều cao, cân nặng, BMI, qui mô Tanner, đánh giá của nghiên cứu viên về mức độ trưởng thành và phát triển tổng thể) ở bệnh nhi và thiếu niên có tăng cholesterol máu có tình gia đình dị hợp tử được điều trị với atorvastatin trong nghiên cứu kéo dài 3 năm. Không có tác động nào được ghi nhận trên

ketonazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và chất ức chế protease HIV bao gồm các ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...) nếu có thể. Trong trường hợp không thể tránh việc dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên xem xét giảm liều khởi đầu, liều tối đa và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân (xem Bảng 1).

Các chất ức chế CYP3A4 trung bình (ví dụ: erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazole) có thể tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem Bảng 1). Các quan sát thấy ngay có thể bệnh có tăng lên khi dùng erythromycin kết hợp với statin. Nghiên cứu tương tác đặc biệt giữa atorvastatin và amiodaron hoặc verapamil liên quan đến atorvastatin chưa được tiến hành. Các amiodaron và verapamil đều được biết là ức chế hoạt động của CYP3A4 và khi cho dùng đồng thời với atorvastatin có thể làm tăng mức phơi nhiễm của atorvastatin. Do đó nên cân nhắc giảm liều tối đa atorvastatin và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân khi dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 với phác. Nên theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của chất ức chế.

Chỉ định ức chế CYP3A4

Dùng đồng thời atorvastatin với chất cảm ứng cytochrom P450 3A (ví dụ: efavirenz, rifampin, St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do có thể tương tác kép của rifampin (cảm ứng cytochrom P450 3A và protein vận chuyển của tế bào gan OATP1B1), nên dùng cùng lúc atorvastatin với rifampin, vì khi dùng atorvastatin muộn hơn sau khi dùng rifampin đã dẫn đến giảm rõ rệt nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, chưa biết ảnh hưởng của rifampin lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan và nếu không thể tránh dùng đồng thời thì nên theo dõi chặt chẽ để đạt được hiệu quả ở bệnh nhân.

Chất ức chế protein vận chuyển

Chất ức chế protein vận chuyển (ví dụ cyclosporin) có thể làm tăng mức phơi nhiễm toàn thân của atorvastatin (xem Bảng 1). Chưa biết ảnh hưởng của protein vận chuyển của tế bào gan lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời thì nên giảm liều và theo dõi lâm sàng để đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân nên được theo dõi thích hợp (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Gemfibrozil có dẫn xuất của acid folic

Dùng riêng các fibrat đối với cùng dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Ngay cả các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời các dẫn xuất của acid folic với atorvastatin. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời thì nên dùng liều thấp nhất của atorvastatin để đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân nên được theo dõi thích hợp (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Ezetimib

Việc sử dụng đơn ezetimib có thể dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Do đó ngay cả các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với ezetimib và atorvastatin. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này một cách thích hợp.

Colistepol

Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó giảm xuống (tỷ lệ nồng độ atorvastatin: 0,74) khi cho dùng đồng thời colistepol với atorvastatin. Tuy nhiên, ảnh hưởng lên lipid cao hơn khi dùng đồng thời atorvastatin và colistepol so với khi dùng đơn một trong hai thuốc này.

Acid folic

Ngay cả ở bệnh có bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi cho dùng đồng thời acid folic toàn thân và statin. Chưa biết có thể có tương tác này (do đó là được lợi học hay được độc học, hay cả hai). Bất cứ báo cáo bị tiêu cơ vân (có cả 1 số trường hợp tử vong) ở các bệnh nhân dùng kết hợp các loại thuốc này.

Nếu cần điều trị bằng acid folic toàn thân, nên ngừng điều trị bằng atorvastatin trong suốt quá trình điều trị bằng acid folic (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Colchicin

Mặc dù các nghiên cứu tương tác giữa atorvastatin và colchicin chưa được thực hiện, đã có báo cáo các trường hợp bị bệnh có khi dùng đồng thời atorvastatin và colchicin và cần thận trọng khi kết hợp atorvastatin và colchicin.

Ảnh hưởng của atorvastatin lên các thuốc khác được cho dùng đồng thời

Digoxin

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

Thuốc tránh thai dùng đường uống

Cho dùng đồng thời atorvastatin với 1 thuốc tránh thai dùng qua đường uống làm tăng nồng độ norethindron và ethinyl estradiol trong huyết tương.

Warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân được điều trị bằng warfarin lâu dài, cho dùng đồng thời atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin làm giảm khoảng 1,7 gấp thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu dùng thuốc, mức này trở lại bình thường trong vòng 15 ngày đầu trị bằng atorvastatin. Mặc dù chỉ rất hiếm các trường hợp tương tác chống đông đáng kể về lâm sàng được báo cáo, vẫn nên cân nhắc thời gian prothrombin trước khi bắt đầu cho dùng atorvastatin ở bệnh nhân đang dùng chất chống đông coumarin và ở mức độ đủ thường xuyên trong thời gian đầu điều trị để đảm bảo không có thay đổi rõ rệt về thời gian prothrombin. Sau khi đã ghi lại thời gian prothrombin ổn định, việc theo dõi thời gian prothrombin định kỳ theo khuyến cáo thường quy cho bệnh nhân đang dùng chất chống đông coumarin. Nếu may đổi liều atorvastatin hoặc ngưng dùng atorvastatin thì phải lập lại quy trình tương tự. Việc điều trị bằng atorvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông.

Bệnh nhi

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ mới được thực hiện trên người lớn. Chưa rõ mức độ tương tác ở bệnh nhi. Các tương tác được đề cập ở trên cho người lớn và các cảnh báo trong phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc cần được xem xét cho bệnh nhi.

Tương tác thuốc

Bảng 1: Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời lên được độc học của atorvastatin

Thuốc được cho dùng đồng thời và phác đồ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Tỷ lệ AUC*	Khuyến cáo lâm sàng
Teniprevir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 ngày (ngày 14 - 21)	40 mg OD ngày 1, 10 mg OD ngày 22	9,4	Trong trường hợp cần cho dùng đồng thời với atorvastatin, không dùng quá 10 mg atorvastatin mỗi ngày. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Teniprevir 600 mg q8h, 10 ngày	20 mg, SD	7,9	
Octaprox 5,2 mg/kg ngày, liều ổn định	10 mg OD trong 28 ngày	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	20 mg OD trong 4 ngày	5,9	Trong trường hợp cần cho dùng đồng thời với atorvastatin, nên giảm liều duy trì của atorvastatin. Ở các liều atorvastatin quá 40 mg, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Clofazimine 500 mg BID, 9 ngày	80 mg OD trong 8 ngày	4,5	
Sagivamir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID từ ngày 1 - 7, tăng lên 400 mg BID vào ngày 8, ngày 4 - 18, 30 phút sau khi dùng atorvastatin)	40 mg OD trong 4 ngày	3,9	
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	3,4	Trong trường hợp cần cho dùng đồng thời với atorvastatin, nên giảm liều duy trì của atorvastatin. Ở các liều atorvastatin quá 40 mg, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Itraconazol 200 mg OD, 4 ngày	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	2,3	
Neftiracetam 1,250 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 28 ngày	1,74	Không có khuyến cáo cụ thể
Nước bưởi chùm, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Không nên uống một lượng lớn nước bưởi chùm cùng atorvastatin
Diltiazem 240 mg OD, 28 ngày	40 mg, SD	1,51	Sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều diltiazem, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này một cách thích hợp
Erythromycin 500 mg QID, 7 ngày	10 mg, SD	1,33	Nên giảm liều tối đa và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này
Amiodaron 10 mg, liều đơn	80 mg, SD	1,18	Không có khuyến cáo cụ thể
Cimetidin 300 mg QID, 2 tuần	10 mg OD trong 2 tuần	1,00	Không có khuyến cáo cụ thể
Colistepol 10-g BID, 28 tuần	40 mg OD trong 28 tuần	0,74*	Không có khuyến cáo cụ thể
Chỉ phần huyền phù kháng acid của hydroxide magnesium và nhôm, 30 ml QID, 17 ngày	10 mg OD trong 10 ngày	0,66	Không có khuyến cáo cụ thể
Efavirenz 600 mg OD, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	0,59	Không có khuyến cáo cụ thể
Rifampin 600 mg OD, 7 ngày (cho dùng đồng thời)	10 mg SD	1,12	Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời, nên cho dùng liều thấp với atorvastatin với rifampin, có thể điều chỉnh liều
Rifampin 600 mg OD, 5 ngày (liều ngừng 14h)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	40 mg SD	1,35	Nên giảm liều khởi đầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này
Fenofibrate 160 mg OD, 7 ngày	40 mg SD	1,03	Nên giảm liều khởi đầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này

Bosceprevir 800 mg TID, 7 ngày	40 mg SD	2,3	Nên giảm liều khởi đầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này. Liều atorvastatin khởi đầu nên vượt quá 20 mg atorvastatin mỗi ngày trong thời gian dùng đồng thời với bosceprevir
--------------------------------	----------	-----	---

a: Biểu thị tỷ lệ giữa các liệu trình khác nhau (dùng thuốc khác đồng thời với atorvastatin so với chỉ dùng riêng atorvastatin).

b: Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương tự của thuốc để biết ý nghĩa lâm sàng

c: Chưa đủ thông tin thành phần ức chế CYP 3A4 và có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương được chuyển hóa bởi CYP 3A4. Uống một cốc 240 ml nước bưởi chùm cùng làm giảm 20,4% AUC của chất chuyển hóa orthohydroxy của hoạt tính. Lượng lớn nước bưởi chùm (trên 1,2 L mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin 2,5 lần và AUC của chất ức chế HMG - CoA reductase có hoạt tính (atorvastatin và chất chuyển hóa) 1,3 lần.

d: Tỷ lệ được tính trên một liều duy nhất vào lúc 8 - 16 tiếng sau khi dùng thuốc.

OD = một lần mỗi ngày; SD = liều đơn; BID = hai lần mỗi ngày; TID = ba lần mỗi ngày; QID = bốn lần mỗi ngày.

Bảng 2: Ảnh hưởng của atorvastatin lên được độc học của các thuốc khác khi dùng đồng thời

Atorvastatin và phác đồ liều	Thuốc được dùng đồng thời		
	Thuốc/Liều (mg)	Tỷ lệ AUC*	Khuyến cáo lâm sàng
80 mg OD trong 10 ngày	Digoxin 0,25 mg OD, 20 ngày	1,15	Nên theo dõi thích hợp bệnh nhân dùng digoxin
40 mg OD trong 22 ngày	Thuốc tránh thai qua đường uống OD, 2 tháng - norethindron 1 mg - ethinyl estradiol 35 µg	1,28 1,19	Không có khuyến cáo cụ thể
80 mg OD trong 15 ngày	¹⁴ Phenazon, 600 mg SD	1,03	Không có khuyến cáo cụ thể
10 mg SD	Tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID, 7 ngày	1,08	Không có khuyến cáo cụ thể
10 mg OD trong 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	0,73	Không có khuyến cáo cụ thể
10 mg OD trong 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	0,99	Không có khuyến cáo cụ thể

a: Biểu thị tỷ lệ giữa các liệu trình khác nhau (dùng thuốc khác đồng thời với atorvastatin so với chỉ dùng riêng atorvastatin)

b: Cho dùng đồng thời nhiều liều atorvastatin và phenazon cho thấy ảnh hưởng không đáng kể hoặc không có ảnh hưởng có thể nhận thấy lên độ thanh thải của phenazon.

OD = một lần mỗi ngày; SD = liều đơn; BID = hai lần mỗi ngày

Tương tác thuốc: Không áp dụng

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong 40 liều nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát đã được tiến hành (16.068 bệnh nhân (8.755 người dùng atorvastatin so với 7.311 người dùng placebo)) điều trị trong khoảng thời gian trung bình 53 tuần, 5,2% bệnh nhân dùng atorvastatin đã ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn so với 4,0% bệnh nhân dùng placebo.

Dựa trên số liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và sau khi thuốc đã hành động rồi, bảng sau đây trình bày các tác dụng không mong muốn của atorvastatin.

Tần suất tác dụng không mong muốn ước tính được phân loại theo quy ước sau đây: 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 ($\geq 1/100.000$, < 1/10.000), Chưa biết (không ước tính được từ số liệu sẵn có).

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 miễn dịch: Thường gặp: Phản ứng dị ứng. Rất hiếm gặp: Quai biến.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: Thường gặp: Tăng đường huyết; ít gặp: Hạ đường huyết, tăng canxi, chán ăn.

Rối loạn tâm thần: ít gặp: 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, mất trí nhớ; Hiếm gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên.

Rối loạn mắt: ít gặp: Nhìn mờ; Hiếm gặp: Rối loạn thị giác.

Rối loạn tai và tai trong: ít gặp: ù tai; Rất hiếm gặp: Giảm thính giác.

Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất: Thường gặp: Đau họng - thanh quản, đau ngực, đau ngực - thanh quản, đau ngực - thanh quản.

Rối loạn hệ tiêu hóa: Thường gặp: Tiêu bón, đầy hơi, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy; ít gặp: Nôn, đau bụng trên và bụng dưới, ợ hơi, viêm dạ dày.

Rối loạn gan mật: ít gặp: Viêm gan; Hiếm gặp: ứ mật; Rất hiếm gặp: Suy gan.

Rối loạn da và mô dưới da: ít gặp: Mày đay, phát ban trên da, ngứa, rụng tóc; Hiếm gặp: Phù mạch thần kinh, viêm da bong nước bao gồm hồng ban da dạng, hội chứng Stevens - Johnson và hội chứng toxic epidermal necrolysis.

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Thường gặp: Đau cơ, đau khớp, đau chi, cơ cứng cơ, sưng khớp, đau lưng; ít gặp: Đau cổ, mỏi cơ; Hiếm gặp: Bệnh cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, chấn thương gân; đôi khi biến chứng thần kinh đứt gãy; Chưa biết: Bệnh cơ hoại tử do miễn dịch.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: Rất hiếm gặp: Nhiễm khuẩn vú.

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: ít gặp: Khó thở, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, kiệt sức, sốt.

Xét nghiệm

Thường gặp: Chức năng gan bất thường, tăng creatinin kinase huyết; ít gặp: Tế bào bạch cầu trong nước tiểu.

Công nhưng với chất ức chế HMG - CoA reductase khác, đã có báo cáo tăng nồng độ transaminase trong huyết thanh ở bệnh nhân được cho dùng atorvastatin. Các thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và không cần gián đoạn điều trị. Transaminase trong huyết thanh tăng rõ rệt về lâm sàng (> 3 lần giới hạn trên bình thường) ở 0,8% bệnh nhân dùng atorvastatin. Tình trạng này có liên quan đến liều và có thể hồi phục từ các bệnh nhân.

Nồng độ creatinin kinase (CK) trong huyết thanh tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường ở 2,5% bệnh nhân dùng atorvastatin, tương tự các chất ức chế HMG - CoA reductase khác trong thí nghiệm lâm sàng. Các nồng độ cao hơn 10 lần khoảng trên bình thường gặp ở 0,4% bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Bệnh nhi

Các bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi được điều trị bằng atorvastatin có đặc điểm tác dụng không mong muốn như bệnh nhân dùng thuốc, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất quan sát thấy ở cả hai nhóm, bất kỳ được đánh giá do nguyên nhân nào, đều là nhiễm trùng. Không quan sát thấy tác động đáng kể về lâm sàng lên sự tăng trưởng và trưởng thành giới tính được theo dõi trong một nghiên cứu 3 năm dựa trên đánh giá sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá theo giai đoạn dậy thì Tanner, và đo chiều cao và cân nặng. Đặc tính an toàn và khả năng dung nạp ở bệnh nhi cũng tương tự như đặc tính an toàn đã biết của atorvastatin ở người lớn.

Có số dữ liệu về an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn của 520 bệnh nhi được cho dùng atorvastatin, trong đó 7 bệnh nhân < 6 tuổi, 121 bệnh nhân từ 6 đến 9 tuổi, và 392 bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi. Theo dõi liều cao nhất, thì liều xuất lại và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn ở trẻ em là tương tự như ở người lớn.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với một số statin:

- Rối loạn chức năng sinh dục.

- Trầm cảm

- Các trường hợp ngoại lệ mức bệnh khởi phát, đặc biệt là khi điều trị dài hạn (Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

- Đau thắt lưng: Tần suất ở phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglyceride, tiền sử bị tăng huyết áp).

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

QUA LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có điều trị đặc hiệu cho trường hợp quá liều atorvastatin. Nếu xuất hiện quá liều, các bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ nếu cần. Ở atorvastatin gần kết mạch với protein huyết tương, nên thẩm phân lọc máu khó có khả năng làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin.

BẮC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

Atorvastatin calci là thuốc hạ lipid máu tổng hợp, nó là 1 chất ức chế men khử HMG - CoA. Men này xúc tác cho sự biến đổi của HMG - CoA thành mevalonate, một bước sớm và quyết định về mức độ trong quá trình tổng hợp cholesterol.

Cơ chế tác dụng

Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc men khử HMG - CoA, một men quyết định về mức độ trong quá trình tổng hợp cholesterol chuyển đổi HMG - CoA thành mevalonate, một tiền chất của các sterol, bao gồm cả cholesterol. Ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tình trạng đồng hợp tử và dị hợp tử, các thể tăng cholesterol máu không có tính gia đình, và rối loạn lipid máu

Tác dụng giảm lipid máu của atorvastatin ở nam và nữ thiếu niên có tăng cholesterol máu có tính gia đình di hợp tử (mmol/L)

Thời điểm	N	TC (S.D.)	LDL - C (S.D.)	HDL - C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.) ^a
Ban đầu	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28) ^a
Tháng 30	206	4,95 (0,77) ^a	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38) ^a	0,9 (0,17) ^a
Tháng 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20) ^a

TC = tổng cholesterol; S.D. = độ lệch chuẩn (standard deviation); LDL - C = cholesterol - C tỉ trọng thấp (low density cholesterol - C); HDL - C = cholesterol - C tỉ trọng cao (high density cholesterol - C); TG = triglycerid; Apo B = apolipoprotein B; "Tháng 36/ET" bao gồm cả dữ liệu tới lần thăm khám cuối cùng cho những đối tượng kết thúc tham gia sớm trước mốc 36 tháng dự kiến cũng như dữ liệu đầy đủ 36 tháng ở những đối tượng tham gia đủ 36 tháng. "a" = N ban đầu cho số liệu này là 207; "c" = N ban đầu cho số liệu này là 270; "d" = N ở tháng 36/ET cho số liệu này là 243; "a" = g/l, cho Apo B.

Tăng cholesterol máu có tính gia đình di hợp tử ở bệnh nhi 10-17 tuổi

Trong 1 nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả dược, tiếp theo là một giai đoạn nhận mô, 187 bé trai và bé gái đã có kinh nguyệt từ 10 đến 17 tuổi (tuổi trung bình 14,1) bị tăng cholesterol máu có tính gia đình di hợp tử (FH) hoặc tăng cholesterol máu nghiêm trọng được chọn ngẫu nhiên cho dùng atorvastatin (n = 149) hoặc giả dược (n = 47) trong 26 tuần và sau đó tất cả đều được cho dùng atorvastatin trong 26 tuần. Liệu pháp atorvastatin (một lần mỗi ngày) là 10 mg trong 4 tuần đầu tiên và điều chỉnh tăng lên 20 mg nếu nồng độ LDL - C > 3,36 mmol/L. Atorvastatin làm giảm rõ rệt nồng độ tổng C, LDL - C, triglycerid và apolipoprotein B trong huyết tương trong giai đoạn mù đôi 26 tuần. Giá trị LDL - C giảm trung bình là 3,38 mmol/L (khoảng 1,81 - 5,26 mmol/L) trong nhóm atorvastatin so với 5,91 mmol/L (khoảng 3,90 - 9,90 mmol/L) trong nhóm giả dược trong giai đoạn mù đôi 26 tuần. Một nghiên cứu bổ sung trên bệnh nhi về atorvastatin so với colestipol ở bệnh nhân bị tăng cholesterol máu từ 10 đến 18 tuổi cho thấy rằng atorvastatin (N = 25) làm giảm rõ rệt LDL - C ở tuần 26 (p < 0,05) so với colestipol (N = 31). Một nghiên cứu tử thối đã được thực hiện trên bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nghiêm trọng (bao gồm tăng cholesterol máu di hợp tử) bao gồm 46 bệnh nhi được điều trị bằng atorvastatin được điều chỉnh liều theo đáp ứng (một số đã từng được cho dùng 80 mg atorvastatin mỗi ngày). Nghiên cứu này kéo dài 3 năm; LDL - cholesterol giảm 36%.

Chưa thiết lập được đánh giá hiệu quả dài hạn của liệu pháp atorvastatin trên trẻ em nhằm làm giảm tỉ lệ bệnh tật và tử vong ở giai đoạn trưởng thành.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Các đặc tính dược động học và chuyển hóa

Hấp thu

Atorvastatin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng từ 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thu và nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng tỉ lệ với liều dùng của atorvastatin. Các viên nén của atorvastatin cho sinh khả dụng bằng 95% đến 99% của dạng dung dịch. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin xấp xỉ là 14% và sinh khả dụng toàn thân cho hoạt tính ức chế men khử HMG - CoA là xấp xỉ 30%. Sinh khả dụng toàn thân thấp là do sự chuyển hóa và liên kết mạnh mẽ của thuốc liên hệ với hoặc do sự chuyển hóa của gan trước khi vào tuần hoàn chung. Mặc dù thuốc an toàn giảm tỉ lệ và mức độ hấp thu của thuốc liên hệ xấp xỉ là 25% và 9% khi được đánh giá theo nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và các liên kết của nó (AUC), nhưng hiệu quả của atorvastatin - C là tương tự nhau kể cả atorvastatin được dùng cùng hay không cùng với thức ăn, nồng độ atorvastatin trong huyết tương thấp hơn (xấp xỉ 30% đối với C_{max} và AUC) khi dùng thuốc vào buổi tối so với khi dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên hiệu quả giảm LDL - C là như nhau bất kể là dùng thuốc vào thời gian nào trong ngày (xem thêm phần Liều dùng và cách dùng).

Phân bố

Thích phân bố trung bình của atorvastatin xấp xỉ 381 L/kg, gắn kết protein huyết tương của atorvastatin > 98%. Tỉ lệ gắn nồng độ thuốc trong huyết tương của atorvastatin xấp xỉ 0,22; điều này cho thấy sự phân bố rộng rãi của thuốc vào trong tổng của.

Chuyển hóa

Atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu thành các dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm của sự oxy hóa ở vị trí beta. Trên in vitro, tác dụng ức chế men khử HMG - CoA của các chất chuyển hóa hydroxy hóa ở vị trí ortho và para là tương đương với tác dụng của atorvastatin. Xấp xỉ 70% của các hoạt tính ức chế trong tuần hoàn đối với men khử HMG - CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. Các nghiên cứu trên in vitro cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất ức chế yếu đối với CYP 3A4 phù hợp với nồng độ atorvastatin tăng cao trong huyết tương ở người sau khi dùng đồng thời với erythromycin, một chất ức chế đối với isozyme này. Các nghiên cứu trên in vivo cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất ức chế yếu đối với CYP 3A4. Dùng đồng thời atorvastatin với terfenadin không làm ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nồng độ trong huyết tương của terfenadin, một hợp chất được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP 3A4, do đó atorvastatin sẽ không làm thay đổi đáng kể tác động của terfenadin 3A4 (xem thêm phần Tương tác, tương kỵ của thuốc). Ở động vật, chất chuyển hóa hydroxy ở vị trí ortho còn trải qua quá trình glucuronid hóa.

Thải trừ

Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được đào thải chủ yếu qua mật sau khi được chuyển hóa ở gan và/hoặc ở ngoài gan; tuy nhiên thuốc dường như không có chu trình tái tuần hoàn ruột gan. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của atorvastatin ở người là xấp xỉ 14 giờ, nhưng thời gian bán thải của hoạt tính ức chế đối với men khử HMG - CoA là 20 - 30 giờ do sự góp phần của các chất chuyển hóa có hoạt tính. Dưới 2% của liều dùng atorvastatin được tìm thấy trong nước tiểu sau khi uống.

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở các đối tượng cao tuổi (> 65 tuổi) khỏe mạnh là cao hơn (xấp xỉ 40% đối với C_{max} và 30% đối với AUC) so với người trẻ tuổi. Nghiên cứu ACCESS nhằm để biết đánh giá các bệnh nhân cao tuổi về việc đạt được mục tiêu của điều trị theo Chương trình quốc gia giảm nguy cơ bệnh tim mạch (NCEP). Nghiên cứu này bao gồm 1.087 bệnh nhân < 65 tuổi, 815 bệnh nhân trên 65 tuổi và 185 bệnh nhân trên 75 tuổi. Không quan sát thấy có sự khác biệt nào về độ an toàn, hiệu quả hay tỉ lệ đạt được mục tiêu điều trị lipid giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi và nhóm đối tượng tổng quát.

Trẻ em

Trong 1 nghiên cứu 8 tuần, nhận mô, bệnh nhi (tuổi 6 - 17) ở giai đoạn Tanner 1 (N = 15) và giai đoạn Tanner > 2 (N = 24) có tăng cholesterol máu có tính gia đình di hợp tử và LDL - C ban đầu > 4 mmol/L được điều trị với viên nén 5 hoặc 10 mg hoặc viên nén bao phim 10 hoặc 20 mg atorvastatin một lần mỗi ngày, tương ứng. Kết quả cho thấy là biến dạng nhất thay đổi trong mô hình được động học trên quần thể atorvastatin. Độ thanh thải của atorvastatin ở bệnh nhi là tương tự với người lớn khi quy đổi theo mức tương quan về liều lượng cơ thể. Mức giảm phần trăm về LDL - C và TC được quan sát thấy trong khoảng nồng độ phơi nhiễm của atorvastatin và ở - hydroxyatorvastatin trong nghiên cứu.

Giải thích

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở phụ nữ khác (cao hơn xấp xỉ 20% đối với C_{max} và thấp hơn 10% đối với AUC) so với ở nam giới. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nào về tác động trên lipid giữa nam và nữ.

Suy thận

Bệnh nhân không có ảnh hưởng trên nồng độ trong huyết tương hay tác động trên lipid của atorvastatin. Do đó, không cần thiết phải chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận (xem phần Liều dùng và cách dùng).

Thận phân lọc máu

Mặc dù các nghiên cứu còn chưa được tiến hành ở các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối, nhưng không dự đoán là thận phân lọc máu có thể làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin do thuốc có tỉ lệ gắn kết cao với protein huyết tương.

Suy gan

Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin bị tăng đáng kể (xấp xỉ 16 lần đối với C_{max} và 11 lần đối với AUC) ở các bệnh nhân có bệnh gan mạn tính do uống rượu (Childs - Pugh loại B) (xem phần Chống chỉ định).

Tương tác thuốc

Ảnh hưởng của các thuốc được chỉ định đồng thời trên dược động học của atorvastatin cũng như ảnh hưởng của atorvastatin trên dược động học của các thuốc được chỉ định đồng thời được tóm tắt ở bảng dưới đây (xem thêm phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Ảnh hưởng của các thuốc chỉ định đồng thời trên dược động học của atorvastatin

Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều	Liều (mg)	Tỉ lệ AUC ^a	Tỉ lệ C _{max} ^a
Cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ăn định	10 mg QD ^b x 28 ngày	8,7	10,7
Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID ^c , 7 ngày	10 mg QD ^b	9,4	8,6
Telaprevir 750 mg mỗi 8h, 10 ngày	20 mg QD	7,9	10,6
Ritonavir 800 mg TID ^d , 7 ngày	40 mg QD	2,3	2,7
Lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	20 mg QD x 4 ngày	5,9	4,7
Sagivavir 400 mg BID/ritonavir 400 mg BID, 15 ngày	40 mg QD x 4 ngày	3,9	4,3
Clarithromycin 500 mg BID, 9 ngày	80 mg QD x 8 ngày	4,5	5,4
Danavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 ngày	10 mg QD x 4 ngày	3,4	2,2
Trastuzumab 200 mg QD, 4 ngày	40 mg QD	3,3	1,20
Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	10 mg QD x 4 ngày	2,5	2,8
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	10 mg QD x 4 ngày	2,3	4,0
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 ngày	10 mg QD x 28 ngày	1,74	2,2
Phức chất nhôm 240 mEq QD	40 mg QD	1,37	1,16
Diltiazem 240 mg QD, 28 ngày	40 mg QD	1,51	1,00
Erythromycin 500 mg QID ^e , 7 ngày	10 mg QD	1,33	1,38
Amodiafin 10 mg, liều đơn	80 mg QD	1,58	0,91
Cimetidin 300 mg QID, 2 tuần	10 mg QID trong 2 tuần	1,00	0,89
Colestipol 10 g x 2 lần/ngày, 28 tuần	40 mg QID trong 28 tuần	không xác định	0,74 ^f
Maxin TID ^g 30 ml, QID, 17 ngày	10 mg QID hoặc 15 ngày	0,66	0,67
Elovenol 500 mg QD, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	0,59	1,01
Atorvastatin 500 mg QD, 7 ngày (dùng phối hợp) ^h	40 mg QD	1,12	2,9
Atorvastatin 500 mg QD, 5 ngày (liều riêng rẽ) ⁱ	40 mg QD	0,2	0,6
Ceftriaxone 800 mg BID, 7 ngày	40 mg QD	1,35	1,00
Fenofibrate 160 mg QD, 7 ngày	40 mg QD	1,03	1,02

^a Thể hiện tỉ lệ giữa các liều pháp (dùng đồng thời thuốc khác với atorvastatin so với atorvastatin đơn độc).

^b Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc về ý nghĩa lâm sàng.

^c Báo cáo thấy AUC tăng (tỉ lệ AUC 2,5 lần) và/hoặc C_{max} (tỉ lệ C_{max} 1,7 lần) khi uống cùng liều nước buổi chiều (> 750 ml, 1-2 lít mỗi ngày).

^d Tỉ lệ dựa trên mẫu đơn liều vào 8 - 16h sau khi uống.

^e Do cơ chế tương tác kép của ritonavir, khuyến cáo chỉ định đồng thời atorvastatin cùng lúc với ritonavir, do khi dùng atorvastatin chậm hơn sau khi uống ritonavir sẽ làm giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

^f Liều sagivavir phối hợp với ritonavir trong nghiên cứu này không phải là liều sử dụng trên lâm sàng. Mức tiếp xúc của atorvastatin khi được sử dụng trên lâm sàng có thể sẽ cao hơn so với những gì đã được quan sát trong nghiên cứu này. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng và liều lượng thấp nhất cần thiết nên được sử dụng.

^g Liều đơn atorvastatin trong bảng trên chỉ là liều thử nghiệm. Khi sử dụng atorvastatin trên thực tế liều tối thiểu cần dùng, vì rằng tham khảo mục Liều dùng và cách dùng.

Liều dùng và cách dùng

Liều dùng và cách dùng

Một lần mỗi ngày

Hai lần mỗi ngày

Liều đơn

Ba lần mỗi ngày

Bốn lần mỗi ngày

Ảnh hưởng của atorvastatin trên dược động học của các thuốc được chỉ định đồng thời

Atorvastatin	Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều dùng	Tỉ lệ AUC ^a	Tỉ lệ C _{max} ^a
80 mg QD ^b x 15 ngày	Antipyrin, 600 mg QD ^c	1,03	0,89
80 mg QD x 14 ngày	Dipoxin 0,25 mg QD, 20 ngày ^d	1,15	1,20
40 mg QD x 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống QD, 2 tháng Norethindron 1 mg Ethinyl estradiol 35 µg	1,28 1,19	1,23 1,30
10 mg QD	Tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID ^e , 7 ngày	1,08	0,95
10 mg QD x 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	0,73	0,82
10 mg QD x 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg BID/ nifedipine 100 mg BID ^f , ngày, 14 ngày	0,99	0,94

^a Thể hiện tỉ lệ giữa các liều pháp (dùng đồng thời thuốc khác với atorvastatin so với atorvastatin đơn độc).

^b Xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc về ý nghĩa lâm sàng.

^c Một lần mỗi ngày

^d Liều đơn

^e Hai lần mỗi ngày

TỔNG QUAN TOÀN THỂ (LÂM SÀNG)

Tình trạng ung thư, đột biến, giảm khả năng sinh sản

Atorvastatin không gây ung thư trên chuột cống. Liều dùng tối đa cao hơn 63 lần so với liều dùng cao nhất ở người (80 mg/ngày) tính theo mg/kg trọng lượng cơ thể và cao hơn 8 đến 16 lần tính theo giá trị AUC (0 - 24). Trong một nghiên cứu kéo dài 2 năm trên chuột nhắt, tỉ lệ mắc sùi bề mặt gan ở chuột đực và ung thư biểu mô tế bào gan ở chuột cái tăng lên khi dùng liều tối đa, cao hơn 250 lần so với liều dùng cao nhất ở người tính theo mg/kg trọng lượng cơ thể. Liều thuốc hấp thu vào máu cao hơn 6 đến 11 lần tính theo AUC (0 - 24).

Tất cả các thuốc có công thức hóa học tương tự trong nhóm này đã gây ra khối u ở chuột nhắt và chuột cống tại các liều cao hơn liều khuyến cáo cao nhất được tiến hành trên 12 đến 125 lần tính theo mg/kg trọng lượng cơ thể. Atorvastatin không cho thấy khả năng gây đột biến hoặc khả năng gây bất thường các trục nhiễm sắc thể trong bốn xét nghiệm in vitro có hoặc không có sự kích hoạt trao đổi chất hoặc trên một xét nghiệm in vivo. Cả 2 xét nghiệm Ames với *Salmonella typhimurium* và *Escherichia coli* và xét nghiệm đột biến tiến tiến gan hypoxanthin - guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) in vitro trên tế bào phổi của chuột hamster Trung Quốc đều cho kết quả âm tính. Atorvastatin không gây tăng đáng kể các bất thường của nhiễm sắc thể ở xét nghiệm tế bào phổi của chuột hamster Trung Quốc in vitro và âm tính trên xét nghiệm tế bào in vivo của chuột nhắt.

Không thấy có tác dụng không mong muốn trên khả năng sinh sản hoặc sự sinh sản ở chuột cống được dùng liều atorvastatin tối đa 175 mg/kg trọng lượng cơ thể trên chuột cống cái dùng liều tối đa 225 mg/kg/ngày. Những liều dùng này cao gấp 100 đến 140 lần liều khuyến cáo tối đa được tiến hành trên chuột cống cái tính theo mg/kg. Atorvastatin không gây ra tác dụng không mong muốn trên tính trạng hoặc các thông số sinh dục khác trên mô hình học cơ quan sinh sản ở chuột cống liều 10 mg/kg, 40 mg/kg hoặc 120 mg/kg trong 2 năm.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Lưu khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC HẬU GIANG - Chi nhánh nhà máy dược phẩm DHG tại Hậu Giang
Lô B2 - B3, Khu công nghiệp Tân Phú Thạnh - giai đoạn 1, xã Tân Phú Thạnh, huyện Châu Thành A, tỉnh Hậu Giang

ĐT: (0293) 3953454 • Fax: (0293) 3953555

Mọi thắc mắc và sản phẩm,
xin vui lòng liên hệ
0292.3899000

E-mail: dhgpharma@dhgpharma.com.vn